

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Marburg/L.
Direktor: Professor Dr. H. C. Friederich

**Katamnestische Untersuchung anhand der
Kartei des Lupusbeauftragten an der
Dermatologischen Klinik der Philipps-
Universität Marburg/Lahn von 1949 – 1973
unter besonderer Berücksichtigung der
modernen Therapieverfahren und ihrer
Auswirkung auf die Lupusmorbidity**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg**

**vorgelegt von
Alexander Krüger
aus Bad Wildungen / Krs. Waldeck**

Marburg 1975

1976

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Marburg/L.

Direktor: Professor Dr. H. C. Friederich

Katamnestische Untersuchung anhand der Kartei
des Lupusbeauftragten an der Dermatologischen
Klinik der Philipps-Universität Marburg/Lahn
von 1949 - 1973 unter besonderer Berücksichti-
gung der modernen Therapieverfahren und ihrer
Auswirkung auf die Lupusmorbidity

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von
Alexander Krüger
aus Bad Wildungen / Krs. Waldeck

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 20.2.76

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H.C. Friederich

Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

INHALTSVERZEICHNIS

=====

- I. Einleitung
- II. Allgemeine Betrachtung des Lupus vulgaris unter besonderer Berücksichtigung der Therapiefortschritte
 - 1. Historisches
 - 2. Klinik
 - a) Ätiologie und Pathogenese
 - b) Erreger
 - c) Infektionswege
 - d) Lokalisation
 - e) Symptomatologie
 - f) Histologie
 - 3. Therapie
 - a) Vorbemerkung
 - b) Therapiemöglichkeiten vor der Vit. D-Ära
 - c) operative Therapie
 - d) Vitamin D
 - e) Conteben, ACTH, Streptomycin, PAS
 - f) Isonicotinsäurehydrazid
 - 4. Verlauf und Prognose
 - 5. Lupusfolgen
 - a) nicht maligne Lupusfolgen
 - b) maligne Lupusfolgen
 - 6. Epidemiologie
 - a) Häufigkeit
 - b) Altersdisposition
 - c) Geschlechtsverteilung
 - d) Sterbealter; Behandlungsdauer
 - e) Beziehung zur Gesamttuberkulose
 - 7. Lupus vulgaris als Berufserkrankung

III. Eigene Untersuchungen und Vergleich mit der Literatur

1. Einzugsgebiet
2. Geschlechtsverteilung
3. Wohnung
4. Beruf
5. Alter
6. Zeit zwischen Beginn und Erfassung der Erkrankung
7. Anzahl der Lupuserde
8. Lokalisation
9. Histologische Sicherung
10. Therapieart
11. Unverträglichkeit gegenüber medikamentöser Therapie
12. Therapiedauer
13. Art des Ausscheidens aus der Lupuskartei

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

=====

Das Problem der Therapie des Lupus vulgaris (L.v.) scheint gelöst zu sein. Die vorliegende Arbeit soll ausweisen, auf welche Weise durch eine funktionierende, lebendige Organisation, vor allem aber durch die großen Fortschritte in der Therapie eine Erkrankung, die sehr weit verbreitet war und oft mit kosmetischen und funktionellen Verstümmelungen endete, fast vollkommen ausgerottet werden konnte.

In der neueren Literatur über den L.v. - sie ist nicht sehr umfangreich - werden viele Einzelbeobachtungen mitgeteilt. Daraus ist zu ersehen, daß der L.v. heute nur noch Einzelprobleme aufwirft. Darin liegt sicher eine gewisse Gefahr; das Krankheitsbild kann dem Studenten nicht mehr eindringlich am Patienten demonstriert werden. Er lernt die Dramatik des Ablaufs nicht mehr kennen. Er unterschätzt die Krankheit. Gerade das darf aber nicht eintreten. Das Schwergewicht der Lupusbekämpfung ruht heute auf der Früherfassung.

Die Erfassung aller Lupuskranken, und damit letztlich auch die Früherfassung, wurde erst möglich, als nach Einsicht in die gegebenen Notwendigkeiten die Institution des "Lupusbeauftragten" geschaffen wurde. Damit wurde der Grundstein zu einer wirksamen Bekämpfung des L.v. gelegt.

Zäsuren in der Lupusbekämpfung setzten die Fortschritte in der Therapie, zuerst das Vitamin D, dessen Einsatz erstmals demonstrierte, daß eine innerliche Behandlung des L.v. mit gutem Erfolg überhaupt möglich war.

Der größte Durchbruch auf dem Weg zur Ausrottung des L.v. aber ist dem INH zu verdanken, dessen Einsatz als Tuberkulostatikum erster Ordnung heute die dominierende Rolle in der Lupustherapie zukommt.

II. Allgemeine Betrachtung des Lupus vulgaris unter besonderer Berücksichtigung der Therapiefortschritte

=====

1. Historisches

Das Wissen um die ätiologische Einheit der Hauttuberkulosen ist erst nach der Entdeckung des Tuberkelbakteriums - im Jahre 1882 durch R. KOCH - in die medizinische Wissenschaft eingedrungen. Die gestaltliche Vielfalt der verschiedenen Formen von Hauttuberkulose ließ bis dahin eine gemeinsame Ursache nicht erkennen.

DEMME war wohl der erste, der 1883 Tuberkelbakterien im Lupusgewebe nachgewiesen hat. 1884 wurden auch entsprechenden Befunde von KOCH veröffentlicht (KALKOFF).

Verständlicherweise wurde der Hauttuberkulose nicht gleich die Aufmerksamkeit geschenkt, die sie später errang, stand doch die Erkrankung der Lunge mit dem Tuberkelbakterium zu sehr im Vordergrund. Im Gegensatz dazu ist die Hauttuberkulose weniger verbreitet, auch ist die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes am Beginn der Erkrankung meist nicht sehr groß. Während die Lungentuberkulose die Patienten relativ rasch zum Arzt führt und sie arbeitsunfähig macht, ist dies bei der Hauttuberkulose früher wesentlich seltener der Fall gewesen. Auch heute ist bei der Hauttuberkulose die Arbeitsunfähigkeit nur dann gegeben, wenn die Behandlung den Organismus sehr stark belastet oder wenn bei bestimmten Berufen die Hautherde nicht ausreichend gesäubert werden können (EHRING).

Die Erkenntnis, daß viele Tuberkulose, vor allem in der Anfangszeit auch Lungentuberkulose, nicht einen Arzt aufsuchten oder aus finanziellen Gründen gar nicht aufsuchen konnten, und damit einer genau überwachten Therapie zugeführt werden konnten, führte im Jahr 1895 zur Gründung des "Zentralkomitees für die Errichtung von Heilstätten für Lungenkranke", welches am 31.5.1906 in "Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose" umbenannt wurde.

Von einer systematischen Erfassung und Kontrolle der Hauttuberkulosen war zu diesem Zeitpunkt noch keine Rede, da die Hauttuberkulose noch als eine isolierte Erkrankung und nicht im Zusammenhang mit den inneren tuberkulösen Krankheiten gesehen wurde.

Unter dem Einfluß der von FINSSEN berichteten Erfolge in der L.v.-Behandlung mit der nach ihm benannten Finsens-Lampe wurde der Hauttuberkulose vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt.

Das "Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose" beschloß im Jahr 1909 die Gründung einer Lupuskommission (FUNK), den heutigen Unterausschuß "Hauttuberkulose", die die Aufgabe hatte, das sich abzeichnende Lupusproblem gezielt zu bekämpfen. Ein Ziel, das sie bis heute erreicht hat.

1908 entstand auf Veranlassung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes die erste Statistik über die Verbreitung des L.v. in Deutschland. Es wurden 11.534 Lupusranke erfaßt. Das ergab eine Morbidität von 18,1 pro 100.000 Einwohner für das damalige Deutsche Reich (SCHMEISSER).

1935 wurden etwa doppelt soviel Lupusranke wie 1908 gezählt, nämlich 22.785. Die Verdopplung rührt aber nicht von einer ungewöhnlichen Zunahme an Lupuserkrankungen her, sondern ist auf eine Intensivierung und Verbesserung der Erfassung zurückzuführen (STÜHMER), woraus zu ersehen ist, daß bei der Bekämpfung des L.v. immer mit einer mehr oder weniger großen Dunkelziffer nicht gemeldeter Kranker zu rechnen ist.

1951 berechneten EHRLING und HEITE sogar, daß die Dunkelziffer noch etwas höher liege als die Zahl der bekannten Kranken. Auch 1963 hatte sich diese Situation noch nicht wesentlich gebessert. Aus diesem Grund gibt es auch heute noch verschleppte Fälle, in denen die Erkrankung zu weit fortgeschrittenen Entstellungen führt.

Doch zurück zu den Anfängen der Hauttuberkulosebekämpfung. Dort verdient es JESIONEK - ein hessischer Hochschullehrer -,

besonders erwähnt zu werden. Nach seiner Berufung nach Gießen organisierte er dort 1913 unter dem Eindruck einer Lupusmorbidity von 29 pro 100.000 Einwohner die Lupusheilstätte Gießen, die damals zum Vorbild für derartige Einrichtungen wurde (SCHULTZE). JESIONEK sah schon den tuberkulösen Herd der Haut als ein Symptom einer allgemeinen tuberkulösen Erkrankung und richtete seine Therapie entsprechend ein.

STÜHMER war es, der 1927 in Westfalen-Lippe mit dem von KRÜCKMANN gegründeten westfälischen Verein für Krebs- und Lupusbekämpfung ein System zur Überwachung und Kontrolle Lupuskranker einführte, welches 1934 durch Bestimmung von 13 Lupusbeauftragten durch den Reichstuberkuloseausschuß vom gesamten damaligen Deutschen Reich übernommen wurde (SCHMEISSER).

Der Beauftragte für Hauttuberkulose hat die Aufgabe, in seinem Bezirk, der meist einen oder mehrere Regierungsbezirke umfaßt, alle Kranken in einer Zentralkartei zu erfassen und einmal im Jahr auf den Gesundheitsämtern einen Lupussprechtag abzuhalten, um regelmäßige Kontrollen über die Behandlung und ihren Erfolg durchzuführen und aufgetretene Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Auch Österreich und die Skandinavischen Länder übernahmen später diese Organisationsform, um die Hauttuberkulose zu bekämpfen.

Auf dem 9. Internationalen Dermatologischen Kongreß in Budapest 1935 stand das Thema "Die Bekämpfung der Hauttuberkulose als Volkskrankheit" auf dem Programm, woran man sieht, wie ernst die Frage einer organisierten Bekämpfung des L.v. genommen wurde. Auf dem Kongreß konstituierte sich ein internationales Komitee, das unter dem Vorsitz von LOMHOLT die folgenden Aufgaben zur Lupusbekämpfung formulierte:

1. Genaue statistische Untersuchung des Lupusproblems

2. Spezielle Instruktionen der praktischen, mit der Tuberkulosebehandlung beauftragten Ärzte, Aufklärung der Bevölkerung, der Lehrer, der in der Fürsorge tätigen Personen über gute Aussichten der Heilbarkeit der Hauttuberkulose besonders in frischen Fällen.
3. Prophylaxe des Lupus, die sich mit der der übrigen Tuberkuloseformen deckt.
4. Weitgehende öffentliche Unterstützung der Lupuskranken bei der Behandlung sowie die Einrichtung von Heilstätten, womöglich auch internationaler Anstalten in klimatisch besonders geeigneten Gegenden.
5. Fortdauernde Überwachung der behandelten Fälle auf Rezidiv- und Carzinomgefahr.

Diese Gedanken waren zu dem Zeitpunkt in Deutschland schon durch die Schaffung des Lupusbeauftragten in die Wirklichkeit umgesetzt worden.

Ein weiterer Schritt zur besseren Erfassung wurde durch die Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 1.12.1938 getan. Dadurch wurde die Tuberkulose der Haut meldepflichtig und ist es auch heute noch nach dem Bundesseuchengesetz vom 18.7.1961.

Alle bisher genannten Faktoren halfen mit, die Hauttuberkulose möglichst früh zu erfassen, um dann die Patienten einer kontrollierten Therapie zuzuführen. Dadurch sollten und konnten auch, leider nur zum Teil, entstellende Spätformen, die mit großen Defektbildungen vor allem im Gesicht einhergehen, vermieden werden.

Doch die Möglichkeiten der Therapie waren noch gering. So konnten die Hautherde mit den zur Verfügung stehenden Therapiearten, auf die im Abschnitt "Therapie des Lupus vulgaris" noch eingegangen werden soll, zwar in vielen Fällen zur Abheilung gebracht werden, doch war die Rezidivrate sehr hoch und eine echte Heilung nur durch eine Operation möglich.

Der erste entscheidende Fortschritt in der Therapie geschah mit der Einführung des Vitamin D. Über die hochdosierte Vitamin D-Therapie bei Hauttuberkulosen und besonders L.v. berichteten als erste FANIELLE (1942), CHARPY (1943) und DOWLING und POSSER (1945) (nach GEHRELS, KALKOFF).

Dabei war die Beeinflussbarkeit der Hauttuberkulose durch Lebertran schon lange bekannt gewesen. EMMERY hat im Hospital St. Louis, Paris, bei Lupuspatienten mit 1 Liter Lebertran pro Tag Erfolge gesehen, so wird 1849 in der Gazette Médical de Paris berichtet (GEHRELS, KALKOFF).

Dennoch dauerte es lange, bis das Vitamin D rein gewonnen und für die Therapie genutzt werden konnte, da im bestrahlten Ergosterin noch andere Stoffe enthalten waren, wie zum Beispiel Lumisterin, Tachisterin, Suprasterin I und II, die zu schweren Nebenwirkungen führten.

1947 waren es dann MONCORPS und KALKOFF, die als erste auf der Rheinland-Westfälischen Dermatologentagung über ihre Ergebnisse bei der Chemotherapie des L.v. mit dem Conleben von DOMAGK berichteten. Diese Erfahrungen wurden von anderen Autoren geteilt. KALKOFF berichtet über eine Patientin mit einer langen L.v.-Leidensgeschichte, die als erste überhaupt mit einem Chemotherapeutikum geheilte Tuberkulosekranke betrachtet werden kann.

Der entscheidende Durchbruch in der Behandlung der Tuberkulose gelang mit dem Isonicotinsäurehydrazid (INH). Es kommt den an ein ideales Therapeutikum gestellten Forderungen in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wirtschaftlichkeit am nächsten, obgleich es auch nur tuberkulostatisch und nicht tuberkulozid wirkt (KIMMIG, MEYER-ROHN).

1952 berichtete GRÜTZ in einer vorläufigen Mitteilung und 1953 ausführlich über die Erfolge mit der INH-Therapie, die dann von vielen anderen Autoren bestätigt wurden. Nun konnte endlich eine spezifische und kausale Therapie betrieben werden, deren Erfolg bald an den sinkenden Zahlender Tuberkulosekranken abzulesen war.

Dazu kamen jetzt noch einige Faktoren in der Bekämpfung

der Tuberkulose, denen der Rückgang an Tuberkulosefällen mitzuverdanken ist. Diese waren die Vaccination der Kinder mit BCG, die radikale Bekämpfung der Rindertuberkulose und die insgesamt verbesserten hygienischen Verhältnisse (EHRING, BIESS, ORFANOS, JUNG).

EHRING, GERLER, JUNG, ORFANOS, ALDINGER und andere berichten über ein ständiges Abfallen der Zahl der L.v.-Kranken seit den frühen Fünfziger Jahren.

Man kann heute sagen, daß der L.v. nur noch in Einzelfällen Probleme aufwirft. Trotzdem sollte die Aufmerksamkeit nicht nachlassen, da noch immer nicht in allen Fällen eine Früherkennung gewährleistet ist (EHRING, HEITE). Darauf muß sich in der nächsten Zeit das Augenmerk des Lupusbeauftragten richten, der außerdem zur Aufklärung und Fortbildung der behandelnden Ärzte über dieses, jetzt selten gewordene, Krankheitsbild beitragen sollte (JUNG). Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung kann relativ schnell zur Abheilung führen, während verschleppte Fälle noch oft die behandelnden Ärzte vor große plastisch-chirurgische Probleme stellen können.

2. K l i n i k

a) Ätiologie und Pathogenese

DEMME entdeckte 1883 als erster Tuberkelbakterien im Lupusgewebe. Damit konnte eine eindeutige Zuordnung des L.v. zu den Tuberkulosen erfolgen; die ätiologische Frage des L.v. war nun geklärt.

Es müssen jedoch verschiedene spezifische und unspezifische, zum Teil noch nicht genau bekannte, Bedingungen erfüllt sein, damit ein L.v. entstehen kann (GEHRELS, KALKOFF).

Bei Erstinfektion eines Individuums mit Tuberkelbakterien an der Haut bildet sich kein L.v., sondern wie bei jeder Erstberührung mit Tuberkelbakterien ein Primärkomplex. Für das Entstehen eines L.v. ist eine spezifische Umstimmung der Allergielage des Organismus Voraussetzung; diese findet ihren Ausdruck in einer Tuberkulinschwelle, die bei L.v.-Kranken um 10^{-6} liegt (KALKOFF).

Kommt es bei gleichzeitig bestehender Lungentuberkulose zu einer Verschlechterung derselben und dabei zu einem Absinken der Tuberkulinempfindlichkeit, so kann es zu einer spontanen Besserung des L.v. kommen. Ein weiterer Beweis für immunologische Vorbedingungen für den L.v. ist die Tatsache, daß bei einer Miliartuberkulose trotz hämotogener Streuung, auch in die Haut, sich nie ein L.v. entwickelt, trotz oder gerade wegen der sehr schlechten Abwehrlage des Organismus.

Daraus ersieht man die Wichtigkeit der Immunitätslage des Organismus für die Ausbildung des morphologischen Bildes. Während der Erstinfektion, die mit einer örtlichen entzündlichen Reaktion und einer spezifischen Exsudativen Lymphadenitis einhergeht, wird der Organismus gegen den Erreger bzw. die Tuberkuloproteine des Bakterienleibes sensibilisiert. Dieser Vorgang dauert etwa 3-8 Wochen.

Die klinischen Folgen einer Zweitinfektion oder einer Aktivierung des alten Herdes sind anders als bei Erstin-

fektionen. Am Infektionsort überwiegt nicht die entzündliche Reaktion, sondern die Bildung charakteristischer Granulome aus Epitheloidzellen, Riesenzellen und Lymphozyten. Darin werden die Erreger abgebaut. Die Sensibilisierung trägt also dazu bei, die Infektion durch Abwehrmechanismen zellulärer Art zu lokalisieren und zu bekämpfen. Dadurch wird ein relativer Schutz gewährleistet, der künftig nur durch massive Invasion stark virulenter Erreger durchbrochen werden kann (ORFANOS, ZINGSHEIM). Die Abb. 1 zeigt die Entwicklung der Hauttuberkulosen, insbesondere des L.v., in Abhängigkeit von der Immunitätslage.

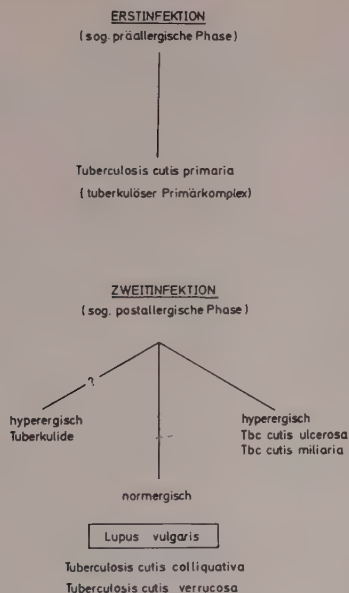


Abb. 1: Entwicklung der Hauttuberkulose in Abhängigkeit von der Immunitätslage (nach ORFANOS, ZINGSHEIM)

EHRING beschreibt den Fall einer Laborantin, die sich, nach Verletzung mit einem BCG-Stamm an der Hand, während der INH-Behandlung eine Suspension virulenter, humaner Mykobakterien an mehreren Stellen unter die Haut injizierte, um eine Exazerbation der Tuberkulose vorzutäuschen. Die Infektion blieb lokal begrenzt, was als Beweis für die gute Immunitätslage anzusehen ist.

Unter den unspezifischen Faktoren spielen die Terrainfaktoren die bedeutendste Rolle, wobei eine gestörte Anpassungsfähigkeit der Haut an Temperaturreize am auffälligsten ist (GEHRELS, KALKOFF, HEITE). Auch Gefäßregulationsstörungen im Sinne einer Vasolabilität werden zu diesen Terrainfaktoren gerechnet (GOTTRON).

b) Erreger

Als Erreger werden im Lupusgewebe sowohl humane als auch bovine Mykobakterientypen nachgewiesen, seltener auch atypische.

Der Prozentsatz für das Mykobakterium bovis dürfte im Durchschnitt bei etwa 20 % liegen (KALKOFF). Erst in den letzten Jahren nimmt die ungewöhnliche Häufigkeit des Typus bovinus ab. Der Grund dafür liegt in der Ausrottung der Rindertuberkulose, die sich erst jetzt bei der Typisierung der Mykobakterien im Lupusgewebe bemerkbar macht, da ja der Lupus meist hämatogen von anderen, vor allem internen Tuberkulosen entsteht. Die Infektion des Kranken kann also schon lange vor Beginn des L.v. geschehen sein (EHRING, LÜCKE).

Die Virulenz der Erreger kann sehr unterschiedlich sein. Häufig werden virulenzgeschwächte Tuberkelbakterien gefunden. Dies wird als eine Adaptation der Tuberkelbakterien an ein für sie ungünstiges Milieu gedeutet (GEHRELS, KALKOFF).

c) Infektionswege

Die Tuberkelbakterien können sowohl von außen als auch von innen in die Haut gelangen. Allerdings ist es selten,

daß ein L.v. durch von außen eingedrungene Tuberkelbakterien entsteht. Die Auffassung, wonach eine tuberkulöse Erstinfektion auch einen L.v. bedingen kann, ist nicht aufrechtzuerhalten.

Es können sich jedoch sekundär lupoide Infiltrate im Bereich des Primärherdes bilden, die sich aber wegen ihrer Gutartigkeit und Spontanheilungsneigung (GEHRELS, KALKOFF) ebenso vom L.v. unterscheiden wie die lupoiden Infiltrate nach BCG-Impfung (DEGOS, DELORT, NOURY, LEVASSOR, KALKOFF, STEWART, LECROQ, DAMON).

Bei der Infektion von außen handelt es sich zumeist um eine exogene Superinfektion (GOTTRON). Dabei kann es zu dem sogenannten "Inokulationslupus" kommen. Beispiele dafür sind Selbstinfektionen bei offen tuberkulösen Patienten, die Infektion des Penis bei der Beschneidung und nachfolgendem Blut aufsaugen durch den offen tuberkulösen Rabbiner, der künstlich erzeugte L.v. zur Behandlung Lungentuberkulöser (KALKOFF), und der sogenannte "Schlachterlupus" bei Infektionen mit bovinen Tuberkelbakterien in entsprechenden Berufsgruppen (JORDAN, ALI).

Der häufigste Ausbreitungsweg ist jedoch der hämatogene. Bei Infektionen mit Mykobakterium tuberculosis ist in der Regel die Lunge Sitz des Streuherdes, bei solchen mit Mykobakterium bovis ist es der Magen-Darm-Trakt. Die Bedeutung der Fütterungstuberkulose ist seit der Sanierung der Rinderbestände stark zurückgegangen, so daß heute Tuberkulosen des Digestionstraktes Seltenheiten darstellen.

Beim Schleimhautlupus trifft die hämatogene Entstehung besonders häufig zu. Von dort kann es zum "Ablegerlupus" der Haut, der Nase und des Gesichtes kommen (KALKOFF).

Die hämatogene Entstehung wird uns sehr deutlich bei Kindern vor Augen geführt, bei denen im Gefolge von Infektionskrankheiten disseminierte Einzelherde als Lupus post-exanthematicus aufgrund einer veränderten Immunitätslage auftreten.

Bei einem oder wenigen Einzelherden ist eine zuverlässige

Aussage über den Infektionsweg oft nicht möglich. Das mag für manche Widersprüche bei den Angaben über die Häufigkeit der verschiedenen Infektionswege eine große Rolle spielen.

Sich über Jahre erstreckende, wiederholte hämatogene Schübe sind beim L.v. sehr selten. Rezidive, an der Stelle operativ entfernter, hämatogen entstandener Lupusherde, dürften durch operativ nicht erfaßte, subkutan gelegene Tuberkelbakterien hervorgerufen werden, also örtliche Rezidive und nicht neue, gezielte Streuungen darstellen (GEHRELS, KALKOFF).

Der zweite große Entstehungsmodus ist derjenige aus hautnahen "chirurgischen Tuberkulosen" (Lymphknoten, Knochen, Sehnenscheiden). Er ist fast ebenso häufig wie der hämatogene Weg. In diesen Fällen gelangen die Tuberkelbakterien retrograd lymphogen bzw. per continuitatem oder auch kanalikulär in die Haut (KALKOFF).

Der L.v. entsteht nicht nur um fistelnde, sondern auch über geschlossenen, subkutanen Tuberkulosen als Etagentuberkulose im Sinne GOTTRON's.

Von großer Bedeutung für die Entwicklung des L.v. ist die Lymphknotentuberkulose. Sie überwiegt unter den extrapulmonalen Tuberkulosen, die zur Hauttuberkulose führen, bei weitem. MONCORPS gab der Lymphknotentuberkulose daher den treffenden Namen "Vorreiter des L.v.". Etwa 30-50 % der L.v.-Fälle sind auf diesem Weg entstanden (MONCORPS).

Beide Entstehungsarten - die hämatogene und die aus der Nachbarschaft übergreifende - schließen sich nicht gegenseitig aus. Es kommen Übergänge von der einen zur anderen Ausbreitungsart und Kombinationen beim selben Menschen vor (KALKOFF).

d) Lokalisation

Die Angaben über die Lokalisation des L.v. haben sich in den letzten Jahren etwas gewandelt. Während WAGNER noch vom L.v. als einer Erkrankung des Mittelgesichts spricht, 90 % der Lupusherde sind nach ihm dort (Wange, Nase, Oberlippe) lokalisiert, und nach KALKOFF in 80 % der Fälle das Gesicht und die Halsregion betroffen sind, sprechen doch in neuerer Zeit veröffentlichte Arbeiten von EHRING

und von ALDINGER davon, daß ein gewisser Lokalisationswandel zu verzeichnen ist. Das entspricht auch den Ergebnissen bei der Auswertung des Marburger Krankengutes.

Die Kopf-Hals-Region ist zwar immer noch häufigster Sitz der Erkrankung, aber verhältnismäßig mehr Lupusherde als früher befallen die Extremitäten, während der Rumpf nach wie vor selten betroffen ist.

Diese Verschiebung ist vor allem auf die Ausrottung der Rindertuberkulose mit nachfolgender erheblicher Verminderung der Halslymphknotentuberkulose zurückzuführen (EHRING). Diese Fütterungstuberkulosen fallen jetzt als "Vorreiter des L.v." (MONCORPS) weg, und dadurch verminderte sich die Kopf-Hals-Region als Erkrankungsort des L.v. relativ mehr als andere Stellen.

Ganz besonders selten ist der behaarte Kopf befallen, der dann auch meistens alleiniger Sitz des L.v. ist (GOTTRON). In der Regel macht der L.v. beim Fortschreiten in Richtung auf die Haargrenze an dieser halt (GOTTRON).

Die Gründe für die Bevorzugung des Gesichtes werden in den besonderen Belastungen des Gefäßsystems an den Stellen gesehen, die praktisch immer unbedeckt den verschiedenen Witterungseinflüssen ausgesetzt sind (GOTTRON, KALKOFF).

Von anderen wird die Nachbarschaft zu erkrankten Schleimhäuten dafür verantwortlich gemacht (SCHNEIDER). Denn bei fast der Hälfte aller Patienten mit einem L.v. der Haut ist die Schleimhaut ebenfalls erkrankt, am häufigsten in der Nase und Mundhöhle, aber auch im Bereich von Rachen und Kehlkopf (GEHRELS, KALKOFF).

e) Symptomatologie

Entscheidend für die Kenntnis und die Feststellung des L.v. ist die Erfassung des Lupusknötchens (GOTTRON). Morphologisches Substrat dieses Knötchens ist ein in der Kutis gelegenes Granulom, das aber zunächst das Hautniveau nicht überragt und deshalb als Fleck erscheint. Man spricht darum auch vom Lupusfleck.

Dieses Lupusknötchen bzw. dieser Lupusfleck ist die Primäreffloreszenz des L.v. Es handelt sich um einen etwa linsengroßen, zu Beginn noch im Niveau der Haut gelegenen roten Fleck. Während des Druckes mit dem Glasspatel (Diaskopie) auf diesen Fleck verliert sich der rote Farbton, der Ausdruck einer entzündlichen Hyperämie ist, und es tritt der, durch das trübe Medium Epidermis als "apfelgeleefarbene", "rehbraune" oder "kandiszuckerfarbene" durchscheinende Eigenton des Granuloms zutage.

Es findet sich zumeist eine diskrete und erst mit dem kratzenden Finger deutlich zu machende Schuppung, die sich infolge der Reizwirkung des kutanen Infiltrats auf die Epidermis entwickelt hat (KALKOFF). Für die Diaskopie sollte ein nicht stark schuppender Bezirk gewählt werden, da die gelbe Farbe der Schuppen ein lupöses Infiltrat vortäuschen kann (KALKOFF).

Ein "apfelgeleefarbenes" Infiltrat allein beweist noch kein Lupusknötchen. Solche lupoiden Infiltrationen kommen bei verschiedenen Erkrankungen, wie zum Beispiel M. BOECK, Lymphozytom, leukämischen Infiltraten vor. Erst die "Knopfsondenprobe", auch "Mandrin-Phänomen" genannt, beweist das Vorliegen eines L.v. (WAGNER). Hierbei kommt es infolge Zerstörung des kutanen Bindegewebes durch den Krankheitsprozeß zum leichten Eindringen der Knopfsonde in das weniger widerstandsfähige weiche Lupusgewebe.

Durch Apposition neuer Lupusknötchen entwickeln sich flächenhafte Krankheitsherde verschieden großer Ausdehnung. Beim L.v. liegt also ein Kontaktwachstum vor, wobei stets eine mehr oder minder polyzyklische Begrenzung wahrnehmbar ist (GOTTRON).

Auch getrennt vom Hauptherd können Lupusknötchen aufschließen, wodurch ein korymbiformes Erscheinungsbild entsteht. Die in der Umgebung des Hauptherdes zunächst einzeln stehenden Knötchen können aber später durch dichtere Aussaat wieder an den Hauptherd Anschluß finden.

Durch zentrale Rückbildung, die oft bis zur Narbenbildung

führt, entstehen kreisförmige oder serpiginöse Herde, (L. annularis, L. serpiginosus). Im Gegensatz zur tertiären Lues, die ihre Narben verschont, kann es im narbig abgeheilten Bezirk zum Aufschießen von Rezidivknötchen kommen.

Je nachdem, ob der L.v. im Niveau der Haut liegt, ob er trockener oder saftreicher, ulzeriert oder verkrustet ist, und je nach Art der Schuppung spricht man von einem L. maculosus, tumidus, ulcerosus, crustosus, pityriasiformis, exfoliatus, psoriasiformis, rupioides (KALKOFF). Bei Lokalisation am Unterschenkel und auf dem Handrücken sind ausgeprägte Hyperkeratosen häufig (L. verrucosus, L. papillomatosus et verrucosus). Ist die Hyperkeratose bevorzugt an den Follikelmündungen eines flächenhaften Herdes zu finden, so entsteht, insbesondere bei Randbetonung, ein dem L. erythematodes ähnliches Bild (L. erythematoides Leloir). Möglich ist auch das Zusammentreffen eines L. erythematodes und eines L.v. (MICHELSON).

Kommt es zu Granulationswucherungen, und diese werden hochgradig, so können sich knotige, über die umgebende Haut vorwölbende Gebilde entwickeln (GOTTRON), die Kindskopfgroße erreichen können (HOEDE, THEISEN).

Als L. disseminatus postexanthematicus bezeichnet man kleine, über den Körper gestreute Einzelherde, die bei Kindern und Jugendlichen im Anschluß an Infektionskrankheiten auftreten können.

Die Kenntnis dieser verschiedenen klinischen Varianten des L.v. besitzt lediglich diagnostischen Wert, therapeutische und prognostische Rückschlüsse sind daraus nicht zu ziehen (KALKOFF).

Morphologisch verschieden vom L.v. der Haut stellt sich der Lupus der Schleimhaut dar. Infolge der unterschiedlichen physikalischen Verhältnisse - es fehlt das verhornende Plattenepithel - stellt sich bei der Diaskopie kein "apfelgelee-farbener" Eigenton dar. Man sieht blaßrote oder grauglasig durchscheinende, hirsekorngroße, weiche Knötchen, die sagoartig gekörnte Herde bilden (KALKOFF).

Wird die zunächst verdickte, trüb-weißliche Oberfläche abgestoßen, so liegt eine samtartige, rötliche Fläche frei, auf der sich schlaffe, kondylomatöse oder papillomatöse Granulationen entwickeln können. Es kann sehr leicht zu Zerfallerscheinungen in Form unregelmäßiger, oft multipler, meist flacher Ulzerationen kommen. Diese zeigen weiche, unterminierte Ränder und einen eitrigen, wiederum Granulationstendenz zeigenden Grund (KALKOFF). Die Geschwürsbildung ist an der Schleimhaut aufgrund der histologischen Gegebenheiten weit ausgeprägter als an der Haut.

Hauptsächlicher Ort des Schleimhautbefalls ist der Nasen-Rachen-Raum. Von hier breitet sich der L.v. absteigend aus, so daß zunächst die Nasenschleimhaut und erst in weiterer Folge die Rachen- und Kehlkopfschleimhaut ergriffen werden (GOTTRON).

Die subjektiven Beschwerden beim Schleimhautlupus sind gering. Gewöhnlich wird die Aufmerksamkeit auf den Schleimhautprozeß erst durch den mehr in das Auge fallenden, meist später entstandenen L.v. der äußeren Nase gelenkt (KALKOFF). Ein Schleimhautlupus ohne Hautbeteiligung wird daher besonders leicht übersehen oder verkannt. Ein nicht diagnostizierter und schon länger bestehender schwerer Nasenschleimhautlupus kann sich bereits äußerlich durch Auftreibung des Nasenrückens verraten.

Im Gegensatz zur Haut erfolgt die Abheilung an der Schleimhaut auch spontan und geht fast spurlos vor sich. Es kann zu grauweißen Narben kommen, gelegentlich aber auch zu Verwachsungen und Verziehungen (KALKOFF).

Der Schleimhautlupus zeigt im Gegensatz z.B. zur Tuberkulosis miliaris ulcerosa einen wesentlich benigneren Verlauf, weshalb es nicht zweckmäßig erscheint, ihn unter den Begriff "Schleimhauttuberkulose" zu subsummieren (AROLD).

f) Histologie

Das histologische Bild des L.v. weist einige Unterschiede zur allgemeinen Tuberkulose auf. So treten im tuberkulösen

Gewebe keine zentralen Verkäsungen auf, und nur selten findet man gering ausgeprägte Nekrobiosen. Das tuberkulöse Infiltrat ist nicht an eine bestimmte Hautschicht gebunden, es kann die gesamte Kutis durchsetzen und sogar bis in die Subcutis hinabreichen. In den meisten Fällen jedoch ist es in der Kutis direkt unter der Epidermis lokalisiert (SANDRITTER).

Die Anordnung des Infiltrats kann nodös sein, wie bei den Tuberkeln anderer Organe, oder es kann flächenhaft diffus ausgeprägt sein durch Zusammenfließen mehrerer Tuberkel (SCHNEIDER).

Da eine regelmäßige Schichtung der verschiedenen Zellen fehlt, tritt die tuberkuloide Struktur nicht so deutlich zutage (KALKOFF). Das Infiltrat besteht aus Epitheloidzellen, Langhans'schen Riesenzellen, manchmal doch regelrecht granulomartig angeordnet, umgeben von Lymphozyten und auch Plasmazellen, die aber im Gesamtbild zurücktreten (KALKOFF).

An den diversen Stellen des Hautorgans kann es zu einem unterschiedlichen Erscheinungsbild des L.v. kommen. So wird das histologische Bild des L.v. am Ohr läppchen z.B. ganz von einem lympho-histocytären Infiltrat beherrscht. Man spricht hier von einem leukämieartigen L.v. (GOTTRON).

Das andere Extrem ist der sarkoidartige L.v. (KALKOFF), bei dem die entzündliche Note völlig in den Hintergrund tritt und man fast reine Epitheloidzellgranulome findet.

Eine histologische Erklärung für die Knopfsondenprobe, auch Mandrin-Phänomen genannt, findet man im Untergang der elastischen und kollagenen Fasern im lupös veränderten Bezirk. Außerdem können die Hautanhangsgebilde (Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen) zugrundegehen.

Am gefäßführenden Bindegewebe finden sich unspezifisch-entzündliche Reaktionen mit perivaskulären Infiltrationen. Gefäßobliterationen können entweder durch Gefäßwandveränderungen oder durch direktes Einbezogen sein in das tuberkulöse Geschehen hervorgerufen werden. Dabei werden bevorzugt die Venen zerstört, da die wandstärkeren Arterien dem fort-

schreitenden Prozeß länger standhalten (KALKOFF).

Eine Elephantiasis ist die direkte Folge des Befalls der Lymphgefäße. Sekundäre Veränderungen an der Epidermis stellen sich in Form einer Akanthose dar.

Sehr schwierig ist der Nachweis von Tuberkelbakterien im histologischen Präparat, da sie im Gewebe nur spärlich und vereinzelt vorkommen. Wenn man überhaupt Tuberkelbakterien findet, dann am ehesten in den Epitheloidzellen und den Langhans'schen Riesenzellen (KALKOFF).

Histologisch verläuft die Abheilung gleich, ob sie nun spontan eintritt oder durch eine Therapie hervorgerufen wird. (KALKOFF). Es kommt zu einer Verminderung des Lymphozytenwalls, das Infiltrat wird sarkoidähnlicher. Über eine Degenerations- und Resorptionsphase kommt es zu einer Regenerations- und Vernarbungsphase (RÖSSLE). Dabei können unter INH-Therapie wabige Strukturen zwischen und in den Epitheloidzellen beobachtet werden (GRUTZKA).

Der L.v. heilt immer mit einer Narbe ab. Kalkeinlagerungen konnten aber in den Narben nie gefunden werden (RÖSSLE).

3. Therapie

a) Vorbemerkungen

Die Entwicklung in der Therapie des L.v. läßt sich in mehrere Phasen unterteilen. Am Beginn stand die Zeit der vielen verschiedenen, unspezifischen Therapieverfahren. Dazu gehört auch die operative Therapie, der aber eine besondere Bedeutung zuerkannt wird. Die nächste Phase beginnt mit der Einführung des Vitamin D. Therapieversuche mit Con-teben und anderen Medikamenten schließen sich daran an. Die letzte Phase enthält schließlich die Anwendung des INH in der L.v.-Behandlung.

b) Therapiemöglichkeiten vor Einführung des Vit D

Eine Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten vor der Einführung des Vit D gibt KORTÜM in ihrer Dissertation aus der Marburger Hautklinik.

In dieser Phase konnten keine Behandlungsarten eingesetzt werden, die direkt auf das Tuberkelbakterium wirkten, sondern solche, die einen auf Steigerung der allgemeinen und lokalen Abwehrkraft gerichteten Effekt beinhalteten. Dazu gehörten klimatherapeutische Maßnahmen mit Natursonnenbestrahlung, künstliche Ganzkörper-UV-Bestrahlungen, eine kochsalzarme, vitaminreiche Diät nach SAUERBRUCH, HERRMANNSDORFER, GERSON und schließlich noch lokale Lichtbehandlung mit der Finsen-resp. Kromayer-Lampe (LOMHOLT). Wobei bei der Kromayer-Lampe, wegen der geringen Eindringtiefe des UV-Lichtes, ein allgemeiner auf Training der Gefäßfunktion beruhender Effekt im Vordergrund steht und weniger ein direkter Einfluß auf das Tuberkelbakterium, der der UV-Bestrahlung in vitro zugesprochen wird.

Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse, einer Aktivierung torpider Entzündungsvorgänge und damit einer das Terrain verbessernden Wirkung (KALKOFF), was von großer Bedeutung ist, da gerade diese Terrainfaktoren für die Lokalisation des L.v. eine entscheidende Rolle

spielen (GOTTRON, KALKOFF).

Die zuletzt genannten lokalen Bestrahlungen, z.B. mit der Kromayer-Lampe, werden heute noch an einigen Stellen in Kombination mit der Chemotherapie angewandt. Sie haben allerdings keinen verkürzenden Effekt auf die Behandlungsdauer (FÖRSTRÖM).

Zu den lokalen Behandlungsmethoden, die heute ganz verlassen worden sind, zählen destruierende Maßnahmen wie CO₂-Vereisungen oder ätzende Agentien wie Pyrogallus-Salben. Desgleichen finden Röntgenstrahlen in der Therapie des L.v. heute keine Anwendung mehr. Auf dem Boden des narbigen Röntgenoderm, welches als unerwünschter Therapiefolgezustand auftrat, entwickelten sich nach einer "Inkubationszeit" von mehreren Jahren häufig Carcinome und Sarkome (KALKOFF, SCHNEIDER, GOTTRON, SCHIMMANG).

c) Operative Therapie

Eine Sonderstellung nimmt die chirurgische Therapie ein, da sie sich über alle Phasen der Lupusbehandlung hinweg als eine sehr gute, nun die Chemotherapie unterstützende Maßnahme erhalten hat (FRIEDERICH). Bis 1916 garantierte keine andere Therapie einen gleichhohen Prozentsatz rezidivloser Heilungen wie die chirurgische.

Sie ist nicht von der Chemotherapie mit Tuberkulostatika verdrängt worden, sondern gerade in Kombination mit dieser zu einem sehr viel Erfolg versprechenden Therapieverfahren herangereift (FRIEDERICH).

Die plastisch-chirurgische Versorgung des L.v., der Folgezustände nach Lv. bzw. der Bheandlungsfolgezustände nach Therapie des L.v. erfolgt aus vitalen, funktionellen und ästhetischen Indikationen. Als weitere Indikation kommen die seltenen Fälle von echter Chemotherapie-Resistenz in Frage (EHRING).

Auch kann bei Patienten, die sich einer langdauernden medikamentösen Therapie widersetzen, vor allem, wenn die Hauterscheinungen abgeheilt sind, die Excision von solitären

oder multiplen Herden den Heilungserfolg garantieren (FRIEDERICH, LOMHOLT). Solche Fälle von Uneinsichtigkeit der Patienten sind gar nicht selten (MAYER-ROHN).

MADDOCK hat bei Patienten, die mit INH oder mit einer Kombination aus INH und PAS behandelt wurden, 14tägige Urinkontrollen ausgewertet, ohne daß die Patienten wußten, welche Parameter untersucht werden sollten. Es wurden INH- und PAS-Ausscheidungen im Urin gemessen. 75 % der mit INH Behandelten und sogar nur 42 % der mit INH + PAS behandelten Patienten hatten weniger als 20 % negative Tests. Daraus ergibt sich, daß der Rest, nämlich 25 % der INH-Gruppe und 58 % der INH + PAS-Gruppe, ihre Medikamente nur unregelmäßig oder gar nicht einnahmen.

Das ist gerade bei einer Erkrankung wie dem L.v., der zu einer hochgradigen Chronizität neigt, ein besonderes Manko, das mit einer hohen Rezidivrate beantwortet wird. Diese Rezidive sind dann nicht Ausdruck einer Resistenz der Mikroorganismen gegen die medikamentöse Therapie, sondern beruhen auf "Unvernunft, Gleichgültigkeit und Dummheit des Makroorganismus" (MAYER-ROHN).

Auch Rezidivknötchen in L.v.-Narben sind Ziel chirurgischer Therapie (FRIEDERICH, LIMBERGER), da die im Narbengewebe gelegenen Knötchen durch ihre "Einmauerung" erfahrungsgemäß nur schwer medikamentös zu beeinflussen sind. In solchen Fällen wird am besten die gesamte Narbe in toto entfernt und die Excisionsstelle plastisch gedeckt, um damit gleich eine Carcinomprophylaxe zu betreiben, da alte Lupusnarben als Präcancerosen anzusehen sind (GOTTRON).

Nach KALKOFF ist die Indikation zur Operation eines L.v.-Herdess nur dann ausnahmsweise gegeben, wenn der Patient aus zeitlichen oder anderen Gründen eine konservative Behandlung nicht durchführen kann. Dagegen steht die Ansicht FRIEDERICHS, daß bei Vorliegen eines günstig gelegenen, von unveränderter oder durch vorausgegangene Therapie veränderter Haut umgebenen, fischen oder länger bestehenden Lupusflecks, bei dem die Flächenausdehnung der Erkrankung eine operative Entfernung zweck-

mäßig erscheinen läßt, eine Operation indiziert ist.

Wenn man dann noch bedenkt, daß durch Verkürzung der Behandlungszeit bis zur Erscheinungsfreiheit, die Gesamtzeit der medikamentösen Therapie verringert wird und dadurch die Dosis der verabfolgten Tuberkulostatika vermindert wird (FRIEDERICH), so ist ein häufigeres plastisch-chirurgisches Vorgehen zu begrüßen, zumal die kosmetischen Ergebnisse in der Hand eines plastisch-chirurgisch erfahrenen Dermatologen sehr befriedigend sind.

Als chirurgische Methoden stehen in der Regel drei Verfahren zur Verfügung, die mit Erfolg angewandt werden können. Diese sind:

1. die freie Vollhauttransplantation
2. der Schwenk- oder Rotationslappen
3. der Rundstiellappen (FRIEDERICH, LIMBERGER)

DREPPER bevorzugt freie Vollhauttransplantate, da sie unter aseptischen und atraumatischen Bedingungen auch auf stark röntgenbelasteten Wundgrund einheilen. Außerdem ist die Tumornachkontrolle bei Carcinomentfernung verbessert gegenüber einer gestielten Plastik, und es gelingt, tiefere Defekte funktionell und kosmetisch befriedigend zu decken.

Aus kosmetischen Gründen ist vor allem im Gesicht die elektrisch schneidende Schlinge durch das Skalpell ersetzt worden.

Die operative Lupusbehandlung sollte stets bei gleichzeitiger tuberkulostatischer Therapie - falls keine Kontraindikation dagegen besteht - durchgeführt werden (FRIEDERICH, THIBEAUT). Dabei sind die gleichen Dosen wie zur Behandlung ohne operativen Eingriff zu verordnen (FRIEDERICH). Die Tatsache, daß bei einigen Patienten nach ein- oder mehrmaliger Totalexcision, ohne anschließende chemotherapeutische Nachbehandlung, Rezidive auftraten, spricht für die Notwendigkeit einer gleichzeitigen tuberkulostatischen Chemotherapie (SELTNER).

Ein besonderes Problem bilden die großen Defektbildungen

im Bereich des Gesichtes. Hier können durch epithetisch-prothetische Methoden heute befriedigende Ergebnisse erzielt werden. Durch Gewinnung neuer Materialien kommt man mit elastischen Epithesen, die gleichzeitig eine große Ähnlichkeit mit der äußeren Haut aufweisen, dem Idealzustand schon sehr nahe (GERKE).

d) Vitamin D

Mit der Entdeckung der Vit D-Wirkung auf die Hauttuberkulose zuerst durch FANIELLE und CHARPY begann eine neue Ära in der Behandlung des L.v. (KALKOFF).

Zum ersten Mal konnte der L.v. durch eine interne Medikation beeinflusst werden.

Die beiden wichtigsten Vertreter der D-Vitamine sind das Cholecalciferol (Vit D_3) und das Ergocalciferol (Vit D_2). Sie entstehen aus Cholesterin, das den Charakter eines Provitamins besitzt (BUDDECKE). Durch UV-Bestrahlung von Ergosterin in vitro läßt sich Vit D_2 herstellen.

Im menschlichen Organismus entsteht Vit D in der Haut durch Sonnenbestrahlung (KUSCHINSKY, LÜLLMANN). Vit D_3 wird in der Leber in 25 - Hydroxycholecalciferol, eine noch relativ unwirksame, zirkulierende Form umgewandelt. In der Niere entsteht daraus das viel stärker wirksame 1,25-Dihydroxycholecalciferol, das für die bekannten Wirkungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel verantwortlich ist (KUSCHINSKY, LÜLLMANN).

Worin die günstige Beeinflussung der Hauttuberkulose liegt, ist noch unklar. Vielleicht ist dafür eine unspezifische Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse durch Eingriff in den Mineralstoffwechsel verantwortlich (GOTTRON, KALKOFF, WESCHENFELDER).

Folgende Kriterien dienen zur Charakterisierung des Behandlungserfolges:

1. klinische Erscheinungsfreiheit
2. histologische Abheilung
3. negativer Tuberkelbakterienbefund
4. Rezidivfreiheit (KALKOFF)

Da keine einheitlichen Behandlungsschemata vorlagen und bei der heutigen INH-Präferenz keine systematischen Untersuchungen von alleiniger Vit D-Therapie zu verantworten sind, können die vielen in den Jahren von 1945 - 52 veröffentlichten Arbeiten zur Vit D-Therapie des L.v. nicht genau miteinander verglichen und auch heute nicht durch exakte Studien ergänzt werden.

Unter alleiniger Vit D-Therapie schien es aber möglich, in 30 - 80 % der Fälle Symptombfreiheit zu erzielen (KALKOFF). Dazu war eine sorgfältige, mindestens zweijährige ununterbrochene Medikamenteneinnahme Voraussetzung.

Die Medikamenteneinnahme kann grundsätzlich auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Man kann das Vit D kontinuierlich in kleinen Dosen alle 24 - 48 Stunden geben oder aber als diskontinuierliche Stoßdosierung im Abstand von einigen Tagen.

KALKOFF bevorzugt eine etwas höhere Anfangsdosis von 3 x 10 mg/Wo um nach 4 - 8 Wochen, je nach Verträglichkeit, auf eine Dauerbehandlung von 20 mg/Wo bis zur Erscheinungsfreiheit herunter zu gehen. Bei Reduzierung der wöchentlichen Erhaltungsdosis auf 10 mg konnte KALKOFF öfter Rezidive beobachten und empfiehlt deshalb die höhere Erhaltungsdosis von 20 mg/Wo.

Durch lokale Injektion von Vit D in den Lupusherd sind von einigen Autoren klinische Abheilungen erzielt worden. Jedoch ist diese Methode schmerzhaft und deshalb nicht weiter anwendbar.

Das Vit D wird von den meisten Patienten, auch in höherer Dosierung, überraschend gut vertragen. Die Nebenwirkungen lassen sich in zwei Untergruppen unterteilen:

1. Nebenwirkungen ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Tuberkulosekrankheit im Sinne vegetativer Funktionsänderungen, organischer Schädigung oder von Änderung des Mineralstoffwechsels
2. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Tuber-

kulose stehen und in der Aktivierung
tuberkulöser Herde oder in der Entwick-
lung von Tuberkuliden ihren Ausdruck
finden(KALKOFF)

Um frühzeitig Nierenschäden zu erkennen, müssen während
der Therapie wiederholt Prüfungen der Nierenfunktion durch-
geführt werden.

Bei Hauttuberkulosepatienten, die vor längerer Zeit massiv
mit Vit D behandelt wurden, untersuchten DENK, FASSL u. DENK
folgende Parameter:

Calcium i.S., Kreatinin i.S., Calcium i.H., Protein i.H.,
Glucose i.H., Rest-N i.H., Blutdruck und Nierenfunktion nach
Volhard. Außer den Blutdruckwerten waren die anderen Para-
meter nicht signifikant gegenüber einem Vergleichskollektiv
verändert. Bei Patienten mit einer Vit D-Gesamtdosis von
500 - 1.000 mg waren die diastolischen Werte erhöht, bei Pa-
tienten mit einer Vit D-Gesamtbehandlungsdauer von 3-9 Jah-
ren und bei Patienten, bei denen die Behandlung im 50. Lebens-
jahr und danach begann, lagen die systolischen Blutdruckwerte
höher als in der Norm.

Die Autoren geben folgende Deutungsmöglichkeiten. Es kann
einmal angenommen werden, daß bei einem Behandlungsbeginn mit
Vit D erst im fortgeschrittenen Alter bereits latente Nieren-
funktionsstörungen vorlagen oder, daß bei den höheren Vit D-
Gesamtdosen, die bei gleichbleibender Einzeldosis zwangsläufig
einer längeren Behandlungsdauer entsprechen, die eingeschalt-
eten Erholungspausen für die Nieren doch zu kurz waren
und es damit zu einer iatrogenen Schädigung kam. Andererseits
scheint aber auch die Hypothese berechtigt, daß es während
der Vit D-Behandlung in Abhängigkeit von Dosis und Zeit zu
irreversiblen Kalkeinlagerungen in den Nieren kam, die später
im Zusammenhang mit dem physiologischen Alterungsprozeß oder
durch eine weitere unterschwellige Nierenschädigung eine Er-
höhung des Blutdruckes zur Folge hatten.

Eine carcinogene Wirkung des Vit D erschien schon 1951

HEKELE u. SEYSS nicht beweisbar. Auch MICHALOWSKI u. KUDJEKO konnten in ihrem Krankengut keinen Hinweis dafür finden. Die Patienten, bei denen ein Lupuscarcinom auftrat, waren alles Patienten, deren Erkrankung über Jahrzehnte bestand und die zuvor mit anderen Methoden, z.B. Röntgenstrahlen behandelt waren.

e) Conteben, ACTH, Streptomycin, PAS

Das Conteben, dessen tuberkulostatischer Effekt von DOMAGK erstmals beschrieben wurde, hat heute nur noch historische Bedeutung. Die Wirksamkeit des Contebens bei der Tuberkulose des Menschen wurde erstmals an der Haut, und zwar bei Kranken mit L. v. beobachtet (MONCORPS, KALKOFF). KALKOFF beschreibt den Fall einer durch alleinige Chemotherapie mit insgesamt 91,75 g Conteben geheilten L.v.-Kranken. Es dürfte sich dabei um den ersten chemotherapeutisch von Tuberkulose geheilten Menschen handeln.

Durch die höheren Erfolgsquoten und die bessere Verträglichkeit des Vit D konnte sich das Conteben in der Therapie des L.v. nicht durchsetzen.

Da das Conteben als indirekten Effekt noch eine Änderung der vegetativen Dysregulation bewirkt (GEHRELS, KALKOFF, HEITE) und diese Wirkungskomponente als cortisonähnlich gedeutet wurde, war es naheliegend, die Wirkung von ACTH und Cortison auf den L.v. zu studieren.

Behandlungsversuche mit ACTH ohne tuberkulostatischen Schutz wurden nur bei wenigen Patienten durchgeführt, da eine Freisetzung von Bakterien aus den Herden nach Beseitigung des Granulationsgewebes aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen durchaus möglich erschien, obwohl diese Gefahr nicht hoch einzuschätzen ist, da die Tuberkelbakterien in den tuberkulösen Hautherden nicht zahlreich und oft virulenzgeschwächt sind. Es sind einige gute Abheilungen beobachtet worden (KALKOFF). Da aber bei der Behandlung des L.v. die Ergebnisse mit INH so ausgezeichnet sind, wird man hier auch nicht das geringste Risiko in Bezug auf eine Provokation der

Tuberkelbakterien eingehen.

Streptomycin hat einen unbestrittenen Effekt auf den L.v. Jedoch übertrifft dieser Effekt nicht die Erfolge in der Therapie mit anderen Medikamenten wie z.B. INH.

Die Anwendung des Streptomylins ist jedoch durch die Toxizität (ototoxisch) in der Gesamtdosis stark begrenzt. So kommt eine Streptomycin-Monotherapie überhaupt nicht in Frage. In Kombination mit anderen Tuberkulostatika, wie z.B. INH oder Vit D, kann es am Beginn der Behandlung, wenn diese stationär erfolgt, mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Die Kombination erfolgt unter der Vorstellung, zwei Medikamente mit unterschiedlichem Angriffspunkt einzusetzen (KALKOFF).

Die Para-Aminosalizylsäure (PAS) konnte sich in der Behandlung des L.v. nicht durchsetzen. Bei oraler Zufuhr scheint das Versagen mit der geringen Durchblutungsgröße der Haut in Zusammenhang zu stehen. Dadurch reicht die bei Lungentuberkulose übliche Dosis für eine genügende Konzentration in der Haut anscheinend nicht aus (EHRING). Eine Dosissteigerung auf das 2-3fache der Lungendosis ist wegen der Unverträglichkeitserscheinungen nicht möglich.

f) Isonicotinsäurehydrazid

Mit dem Isonicotinsäurehydrazid (INH) wurde eine Substanz in die Behandlung des L.v. und der Tuberkulose überhaupt eingeführt, die den Anforderungen an ein ideales Therapeutikum in Bezug auf Wirkungseffekt, Verträglichkeit, Rezidivfreiheit und Wirtschaftlichkeit am nächsten kommt, wobei das INH jedoch auch nur tuberkulostatisch und nicht tuberkulozid wirkt (KIMMIG, MAYER-ROHN).

INH wird rasch und vollständig aus dem Gastro-Intestinal-Trakt resorbiert und schnell wieder im Urin ausgeschieden. In therapeutischen Dosen diffundiert es frei in die Gewebsflüssigkeit, auch in das ZNS. Gegen die meisten Bakterien wirkungslos, ist INH überraschend stark gegen Mykobakterien, besonders gegen *M.hominis* wirksam.

INH scheint, wie Befunde bei *E.coli* zeigen, kompetitiv

antagonistische Wirkungen bei durch Pyridoxin katalysierten Reaktionen zu besitzen, jedoch ist die gegen *M.hominis* gerichtete Wirkung ungeklärt (JAWETZ, MELNICK, ADELBERG).

BARTMANN fand, daß mit INH eine Vermehrungshemmung phagozytierter Tuberkelbakterien *in vivo* erreichbar ist.

Da INH und Pyridoxin Strukturanaloga sind, scheiden Patienten, die INH erhalten, Pyridoxin im Überschuß aus. Dadurch kann es zu den bekannten peripheren Neuritiden kommen, die durch zusätzliche Gabe von Pyridoxin verhindert werden können (JAWETZ, MELNICK, ADELBERG).

Etwa 10 % des INH werden im Harn unverändert ausgeschieden, der größte Teil erscheint jedoch als Acetylierungsprodukt in bakteriostatisch unwirksamer Form im Harn (KUSCHINSKY, LÜLLMANN). Die Geschwindigkeit der Acetylierung, und damit der Inaktivierung, ist verschieden. Durch einen genetisch fixierten Mechanismus ist die Bevölkerung in zwei gleichgroße Populationen geteilt, von denen die eine das INH schnell und die andere langsam inaktiviert (KUSCHINSKY, LÜLLMANN). Auf die Bedeutung dieses Mechanismus wird weiter unten noch eingegangen.

Von GRÜTZ stammt der erste Erfahrungsbericht über seine Erfolgemit INH bei der Hauttuberkulose. Daran schlossen sich sehr viele Arbeiten an, die die Wirksamkeit des INH bestätigten und es zum Mittel der Wahl beim L.v. werden ließen (Übersicht bei GEHRELS, KALKOFF).

Auch ließen sich nun Vit D und Conteben-resistente Fälle durch INH gut beeinflussen (MAYER-ROHN, SCHULZ).

Die optimale Tagesdosis liegt bei der Behandlung des L.v. zwischen 5 und 10 mg/kg Körpergewicht (KALKOFF). Eine Dosierung unter 5 mg wurde von GRÜTZ und eine solche unter 3 - 4 mg von MARCHIONINI, SPIER u. RÖCKL als Unterdosierung angesehen. Bei Dosen von 8 - 12 mg/kg Körpergewicht sahen MARCHIONINI et al. in 10 % der Fälle Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie zwangen. Die Behandlung mit der Dosierung zwischen 5 und 10 mg/kg Körpergewicht kann bei entsprechenden Kontrollen ambulant durchgeführt werden. Sie muß

auf jeden Fall länger als 6 Monate dauern.

FÖRSTRÖM, MATTILA u. TIITINEN konnten zeigen, daß bei Patienten, die kürzer als 6 Monate behandelt wurden und INH-Schnellinaktivatoren waren, eine hohe Rezidivquote auftrat. Um das herauszubekommen, verwandten sie ein dem INH im Acetylierungsprozeß gleichendes Sulfonamid (Sulphametazine, SMZ). Dieses wurde einer Patientengruppe (n = 67) gegeben, deren L.v.-Behandlung mit INH vor durchschnittlich 11 Jahren beendet war. Durch Messung der Ausscheidung des freien SMZ im Urin wurde die Gruppe aufgespalten in Schnell- (n = 26) und Langsaminaktivatoren (n = 41) von SMZ. Das Patientenkollektiv wurde dann noch einmal nach anderen Kriterien unterteilt. In der einen Gruppe (n=33) dauerte die vorangegangene INH-Behandlung nicht länger als 6 Monate; in der zweiten Gruppe (n = 34) dauerte sie länger als 6 Monate. In der nur 6 Monate und weniger behandelten Patientengruppe waren 12 der 21 Patienten, die ein Rezidiv hatten, Schnellinaktivatoren. In der anderen Gruppe hatten nur zwei Patienten ein Rezidiv. Diese beiden gehörten auch in die Gruppe der Schnellinaktivatoren.

Die Autoren schließen daraus, daß für den therapeutischen Erfolg zum einen der Inaktivatorstatus und zum anderen die Länge der INH-Behandlung von Bedeutung sind. Die üblichen Dosen von 5 - 10 mg/kg Körpergewicht sind auch bei Schnellinaktivatoren ausreichend, wenn sie die Behandlung fortlaufend und regelmäßig über einen genügend langen Zeitraum durchführen. FÖRSTRÖM und getrennt davon MAYER-ROHN sind der Meinung, daß 18 Monate konsequente Behandlung ausreichend sind. In der Hamburger Klinik wird über 12 - 18 Monate behandelt (KALKOFF), das entspricht auch dem Behandlungsschema der Marburger Klinik.

Sollte es doch zu Rezidiven kommen, so ist das nicht ein Zeichen der Resistenz des *M.hominis* gegenüber INH, sondern auf unregelmäßige oder gänzlich unterlassene Medikamenteneinnahme der Betroffenen zurückzuführen (MAYER-ROHN, FÖRSTRÖM, HENTSCHEL, JUNG).

Im Gegensatz zu sehr keimreichen Lungentuberkulosen, bei

denen immer einige primär resistente Stämme vorhanden sind (BARTMANN), spielt die INH-Resistenz beim L.v. keine Rolle.

MAYER-ROHN konnte aus Excisionsmaterial 185 Stämme *M. hominis* gewinnen, die alle voll sensibel gegen INH waren. Bei 13 Patienten wurden wiederholte Excisionen vorgenommen und Resistenzanalysen durchgeführt. Es wurde dabei keine verminderte Resistenz gegen INH gefunden. In einer später veröffentlichten Arbeit räumt MAYER-ROHN allerdings ein, daß er bei 500 Hauttuberkulosen einen primär resistenten Stamm gefunden hat. Auch EHRING berichtet über solche seltenen Fälle. Einen Grund dafür sieht er in der Tatsache, daß Lungentuberkulosen, die Streuherde sind, oft von INH-resistenten Stämmen unterhalten werden.

Im Gegensatz zur Lungentuberkulose, wo eine Monotherapie als Kunstfehler anzusehen ist (HENTSCHEL), ist beim L.v. eine Monotherapie mit INH indiziert, da auch eine Kombination mit anderen Medikamenten keine besseren Ergebnisse erzielt (FÖRSTRÖM).

Eine von einigen Autoren empfohlene Kombinationstherapie von INH und Vit D oder noch zusätzlich Streptomycin ist nicht mehr nötig, da es zu vermeidbaren Nebenwirkungen kommen kann und ein besserer Therapieerfolg nicht gewährleistet ist (FÖRSTRÖM).

Die Nebenwirkungen, die nach der stets notwendigen längeren Zufuhr von INH auftreten können, sind vorwiegend als Störungen des ZNS aufzufassen. Dabei kann es zu Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Hyporeflexie, Muskelzuckungen, Parästhesien und sehr selten Enzephalopathien kommen, ferner auch zu Trockenheit des Mundes und Störungen vonseiten des Magen-Darm-Kanals und der Blase (KUSCHINSKY, LÜLLMANN).

Eine Weiterentwicklung des INH stellt das Isonicotin-oxyldiazon-d-Glucuronsäurelacton (INHG) dar. MAYER-ROHN fand tierexperimentell (Meerschweinchen) die gleiche tuberkulostatische Wirkung wie bei INH. Die Dosierung liegt bei 15 - 20 mg INHG/kg, das entspricht 7 - 10 mg INH/kg. MAYER-ROHN behandelte damit 23 L.v.-Patienten, bei denen sich in

der Mehrzahl nach rascher Rückbildung eine vollständige Abheilung mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer zwischen 12 und 18 Monaten erzielen ließ.

Der Vorteil des INHG gegenüber dem INH liegt in der besseren Magenverträglichkeit. INHG wurde auch von Patienten vertragen, die die INH-Therapie wegen Magenbeschwerden abbrechen mußten. Die geringere Toxizität des INHG wird dem Glucuronsäureanteil zugesprochen (MAYER-ROHN).

Zu Beginn der INH-Ära tauchte die Frage auf, inwieweit INH cancerogen sei. POMPE berichtete über ein Ansteigen der Lupus-Ca-Häufigkeit von 0,5 % auf 4,6 % nach Einführung des INH in die Lupus-Therapie. Bei der Beschreibung der Ca-Fälle fällt jedoch auf, daß die Krankheitsdauer bei seinen Ca-Patienten zwischen 17 und 53 Jahren lag. Außerdem waren mehrere andere Behandlungsarten vorher angewandt worden. Bei der Mehrzahl wurden früher Röntgenstrahlen eingesetzt. Daraus kann man schließen - und diese Überlegungen werden durch MICHALOWSKI und KUDJEKO untermauert -, daß nicht das INH, sondern die lange Erkrankungsdauer und eine schädigende Vorbehandlung cancerogen waren.

Auch JUNG fand die Lupus-Ca's immer auf vorgeschädigter poikilodermatischer Haut mit Pigmentverschiebung, Teleangiectasien und straffer Narbenatrophie. Diese Schäden waren fast immer durch Röntgenstrahlen hervorgerufen. Einen Zusammenhang zwischen INH und Haut-Ca kann er nicht nachweisen. NYFORS fand bei 245 INH-behandelten L.v.-Patienten keine erhöhte Ca-Häufigkeit. Er stellt fest, daß das INH in den üblichen Dosierungen nicht carcinogen ist.

Eine interessante Beobachtung wurde von SIGHART und SLANY beschrieben. Sie sahen bei einem Patienten, mit offener Lungentuberkulose und einem L.v. am rechten Handgelenk, unter tuberkulostatischer Therapie mit zusätzlich Prednisolon eine narbenlose Abheilung des L.v. Hier konnte ein präcanceröser Therapiefolgezustand vermieden werden. Inwieweit die Möglichkeit der zusätzlichen Steroidgabe Routine werden sollte, bleibt noch zu klären.

4. Verlauf und Prognose

Beim L.v. handelt es sich um eine Krankheit von ungeheurer Chronizität. Sie schreitet über Jahre und Jahrzehnte langsam fort und führt zu Destruktionen. Sommerbesserungen wechseln mit Verschlechterungen in der kalten, sonnenärmeren Jahreszeit ab, wobei die Winterverschlechterung im allgemeinen gegenüber der Sommerbesserung überwiegt, so daß im ganzen eine fortschreitende Tendenz besteht (KALKOFF).

Torpide verlaufenden Fällen, bei denen eine Neigung zur Rückbildung besonders im Zentrum der Herde mit nur langsamen, randständigem Fortschreiten besteht, stehen solche gegenüber, bei denen eine, mit Ulzerationen und Verfall einhergehende, raschere Entwicklung vorherrscht. Spontanheilungen kommen nicht vor, jedoch können isolierte Herde jahrelang unverändert persistieren (KALKOFF).

Quoad vitam ist die Prognose günstig zu stellen. Durch den L.v. direkt wird die Lebenserwartung praktisch nicht verkürzt. Man muß jedoch einschränkend sagen, daß L.v.-Kranke ein höheres Risiko haben, an einer Viszeraltuberkulose, insbesondere Lungentuberkulose, zu erkranken, die dann ihre Lebenserwartung vermindert (KALKOFF, GOTTRON).

Auch ist zu beachten, daß bei sehr langer Bestandsdauer eines L.v. und Anwendung früher häufig gebrauchter, zerstörender Therapieverfahren (Röntgenstrahlen, Pyrogallus) sich auf dem Boden des L.v. oder der Therapiefolgezustände ein Ca in lupo ausbilden kann, welches wiederum die Lebenserwartung trübt.

Durch die spezifische Chemotherapie und indizierte plastisch-chirurgische Maßnahmen ist aber heute die Gefahr des Lupus-Ca hochgradig vermindert worden.

Quoad sanationem war die Prognose lange Zeit schlecht zu stellen. Zwar gelang es auch früher, vor allem bei umschriebenen Lupusherden, die Erkrankung durch energische lokaltherapeutische Maßnahmen zu beseitigen, jedoch blieb in der Regel, auch nach scheinbarer klinischer Abheilung, die Rezidivgefahr

sehr groß (WAGNER). Erst mit den Erfolgen in der Therapie mit Vit D und INH ist auch die Prognose quoad sanationem günstig zu stellen.

5. Lupusfolgen

a) Nicht maligne Lupusfolgen

Die entsetzlichen, entstellenden Folgen des L.v. nach jahrzehntelanger Bestandsdauer sieht man heute, zum Glück auch in speziellen Zentren, nur noch selten (EHRING).

Da der L.v. am häufigsten im Gesicht beheimatet ist, treten dort die meisten Folgezustände auf, die dann auch nicht mit Kleidung bedeckt werden können. Zerstörungen des knorpeligen Anteils der Nase, Verziehungen der Lider (Ektropion), der Oberlippe, der Mundwinkel, Verengung des Mundes durch Narbenzug bis zur Mikrostomie und Ohrmuscheldefekte sind häufige Lupusfolgen. Äußeres und inneres Auge können von der Konjunktiva aus oder auch auf dem Weg des Ductus nasolacrimalis in Mitleidenschaft gezogen werden. Einschränkungen des Hörvermögens kommen durch Übergreifen lupöser Schleimhautveränderungen auf die Tuba auditiva und das Mittelohr zustande (KALKOFF). Narbenkontrakturen führen, vornehmlich an den Händen, zu funktionellen Störungen. Bei Übergreifen der Erkrankung auf Sehnen und Periost sowie durch Narbendruck und dadurch bedingte nutritive Störungen können ganze Phalangen abgestoßen werden. Man spricht dann vom L. mutilans (GOTTRON).

Eine Elephantiasis entsteht durch Beteiligung der Lymphgefäße am Entzündungsprozeß, und zwar am häufigsten in Kombination mit einem chronisch rezidivierenden Erysipel (KALKOFF). Es kommt dabei im Gesicht, trotz rezidivierenden Erysipels, seltener zur Elephantiasis als an der unteren Extremität, weil die Abflußbedingungen der Gesichtshaut für Blut und Lymphe besser sind als die der unteren Extremität (GOTTRON).

b) Maligne Lupusfolgen

Die bedrohlichste Folge eines L.v. ist das Carcinom auf dem Boden eines floriden L.v. oder der narbigen Folgezustände. Es finden sich im Schrifttum verschiedene Angaben über die Häufigkeit des Lupus-Ca und des Narben-Ca; allerdings

sahen nur wenige Autoren häufiger Narben-Ca's als Lupus-Ca's (SCHIMMANG).

Das Ca ist als schwerste, das Leben bedrohende, Komplikation anzusprechen (GOTTRON). Schon verhältnismäßig früh wurde die maligne Entartung von den alten Dermatologen als Folge eines L.v. erkannt (GOTTRON).

Früher war aber die Ca-Häufigkeit nach L.v. gering. Erst nach der Anwendung von lokalen destruierenden Maßnahmen kam es zu einem Anstieg der Carcinomata in lupo. Dabei ist es vor allem eine vorausgegangene Röntgenbehandlung, die die Ca-Entstehung fördert (SCHNEIDER, GOTTRON, KALKOFF, POMPE, MICHALOWSKI, KUDJEKO, FÖRSTRÖM). HEKELE u. SEYSS waren noch der Meinung, daß der Röntgentherapie kein bestimmender Einfluß auf die maligne Entartung beim L.v. zukommt. Diese Ansicht ist aber inzwischen durch genaue Beobachtung der Lupus-Ca-Entstehung widerlegt (SCHNEIDER, GOTTRON, KALKOFF, MICHALOWSKI, KUDJEKO, FÖRSTRÖM).

Es ist allerdings auch nicht so, daß ein Ca in lupo nur nach vorausgegangener Röntgentherapie auftreten kann. So sind z.B. Ca's auch dann beobachtet worden, wenn narbige Veränderungen nach Pyrogallus oder anderer destruierender Therapie vorlagen (GOTTRON, KALKOFF, SCHNEIDER). Es kann aber auch durch den dauernden Reizzustand dieser chronischen Erkrankung ohne Behandlung zur malignen Entartung kommen (BENJAMIN, GORDON). Deshalb ist der L.v. als eine Präcancerose anzusehen (GOTTRON).

Der besondere Zusammenhang zwischen Röntgentherapie und Ca-Entstehung wird offenkundig aus dem Vergleich der Lupus-Ca-Häufigkeit der Tübinger Hautklinik und des Finsen-Institutes in Kopenhagen. Während in Tübingen der L.v. häufig mit Röntgenstrahlen behandelt wurde und eine Ca-Häufigkeit von 10 % festgestellt wurde, lag diese in Kopenhagen, wo der L.v. ausschließlich mit Finsen-Licht behandelt wurde, bei 0,5 % (SCHNEIDER). Für die Finsen-Behandlung konnte bislang, obwohl vermutet, keine Carcinogenität festgestellt werden (FÖRSTRÖM). Auf diese Art und Weise kommen in den verschiedenen Hautkliniken, je nach Beliebtheit der Röntgentherapie, unterschiedliche Ca-Raten zustande.

In der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich auf einem L.v. Spinaliome (HEKELE, SEYSS, KALKOFF, SCHNEIDER), es kommen jedoch auch Basaliome (FRIEDERICH, LEHMANN, ORFUSS) und Sarkome vor (SCHNEIDER, KALKOFF, MACHER, BENJAMIN, GORDON). In seltenen Fällen kommt es zu einer Kombination von Ca und Sarkom.

Dabei können verschiedene Möglichkeiten des Zusammentreffens auftreten. Zum einen kann es zur gleichen Zeit und am gleichen Ort zur Entstehung einer sogenannten Kollisionsgeschwulst kommen. Die zweite und häufigste Möglichkeit ist die, daß nach einer gewissen Latenzzeit am gleichen Ort wieder ein neuer Tumor entsteht, wobei meistens zuerst das Ca vorhanden ist und dann das Sarkom. Die dritte Möglichkeit ist das gleichzeitige Auftreten von Ca und Sarkom an getrennten Orten. Diese Befunde sprechen für eine gegenseitige Beeinflussung, da die zwangloseste Möglichkeit, nämlich örtlich und zeitlich getrenntes Wachstum, nicht beobachtet wurde (KALKOFF, MACHER).

Es ist gut möglich, daß die Sarkomentwicklung in vielen Fällen erst durch die Strahlenbehandlung des Lupus-Ca induziert wird (SCHNEIDER).

Die strahlentherapeutische Beeinflußbarkeit der malignen Tumoren auf einem L.v. ist gering; meistens entstehen sie ja schon auf strahlengeschädigter Haut. BACHURZEWSKY u. KIK erzielten bei Spinaliom nach L.v. 80 % und bei Basaliom nach L.v. 92 % 3-Jahres-Heilungen mit Röntgentherapie.

Radikale chirurgische Methoden sind jedoch hier vorzuziehen. Sie bieten die Gewähr, das maligne Gewebe in toto zu entfernen und die entstandenen Defekte plastisch-chirurgisch oder epithetisch zu decken (FRIEDERICH, LEHMANN, DREPPER, PHAN, KULAKOWSKI, GERKE). Die Gefahr der Metastasierung ist offenbar gering, so daß das operative Vorgehen gute Aussichten auf Heilung hat (FRIEDERICH).

Nur bei alten Patienten, für die ein operativer Eingriff zu belastend ist, sollte eine Röntgentherapie vorgezogen werden.

6. Epidemiologie

a) Häufigkeit

Der L.v. ist die häufigste Form der Hauttuberkulosen. Auf ihn fallen etwa 55 - 60 % aller Hauttuberkulosefälle (EHRING, HEITE, ORFANOS, ZINGSHEIM).

In Westfalen waren 1951 auf 100.000 Einwohner 5 Kranke erfaßt (EHRING, HEITE). Die wahre Morbidität wurde aber von EHRING u. HEITE auf 7 - 8 L.v.-Patienten pro 100.000 Einwohner veranschlagt. Die Dunkelziffer, d.h. der Prozentsatz der noch unbekannten Kranken, ist auch in den Jahren bis 1965 in Westfalen, einem Bezirk mit besonders hoher Erfassungsquote, nicht abgesunken (EHRING, LÜCKE), was sich an den Zeiträumen zwischen Erkrankungsbeginn und Erfassung widerspiegelt. Hier zeigt sich, daß auf dem Gebiet der Früherfassung noch viel Arbeit zu leisten ist. In diesem Aufgabenbereich, der heute der wichtigste in der Bekämpfung des L.v. ist, ist ein weiterer Fortschritt nur mit gut organisierten Lupusberatungsstellen zu erreichen (JUNG).

Wenn auch auf dem Gebiet der Früherfassung die Fortschritte noch nicht so groß sind, so zeigen sich an den Zahlen der absoluten L.v.-Häufigkeit doch deutlich die Spuren der modernen Therapie und der konsequenten Überwachung. So ist an allen Stellen, an denen Hauttuberkulosen überwacht werden, seit Beginn der 50er Jahre ein stetiger und konstanter Abfall der an L.v. Erkrankten zu verzeichnen (EHRING, BIESS, JUNG, ILLIG, GERTLER, ORFANOS, ALDINGER), wie dies auch an den Abb. 2 und 3 abzulesen ist.

Dafür sind mehrere Gründe verantwortlich zu machen. Neben den großen Fortschritten in der Therapie - Einführung des INH - sind es vor allem prophylaktische Maßnahmen, denen im Kampf gegen die Tuberkulose ganz allgemein Bedeutung zukommt. Dazu gehören die Röntgenreihenuntersuchungen, zum frühzeitigen Erfassen spezifischer Veränderungen, ebenso wie die völlige Ausrottung der Rindertuberkulose (EHRING, BIESS, JUNG, GERTLER), die ja gerade über die, als Fütterungstuberkulose

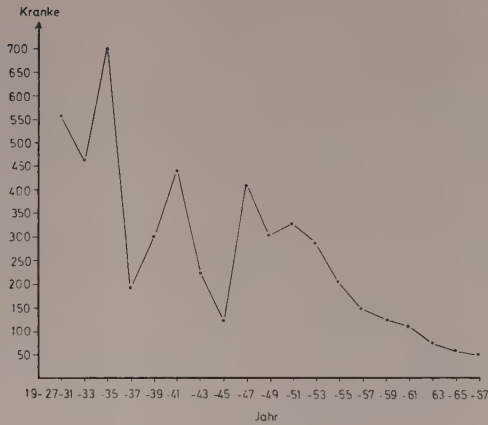


Abb. 2: Zahl der in Westfalen seit 1927 gemeldeten Kranken mit Lupus vulgaris (nach EHRLING)



Abb. 3: Zahl der Neuerkrankungen an Hauttuberkulose in der DDR (nach GERTLER)

entstandene Halslymphknotentuberkulose einen besonderen Einfluß auf den L.v. hatte (MONCORPS).

Eine weitere wichtige Maßnahme war die gesetzliche BCG-Impfung (ORFANOS), wobei es jetzt abzuwarten bleibt, wie sich die Aufhebung der Impfpflicht im Laufe der nächsten Jahre auswirken wird.

Nicht zuletzt spielt die möglichst vollständige Erfassung und Überwachung der L.v.-Patienten durch den Lupusbeauftragten eine hervorragende Rolle, die STÜHMER schon früh erkannt hatte.

Auffallend ist die geographisch unterschiedliche Häufigkeit des L.v. Dabei sind es nicht hygienische Faktoren, die dazu beitragen, daß z.B. in Deutschland, einem Land mit relativ hohem hygienischen Standard, der L.v. relativ häufig ist, im Gegensatz zu anderen Ländern, in denen die hygienische Versorgung der Bevölkerung noch zu wünschen übrig läßt. MARCHIONINI konnte feststellen, daß ein Zusammenhang zwischen der Sonneneinstrahlung und der Luftfeuchtigkeit und der Häufigkeit des L.v. besteht.

Nach PAUTRIER ist der L.v. vorzüglich eine Krankheit feuchter, kalter, sonnen- und lichtarmer Länder bzw. Klimata.

Diese Parameter können auch schon in verschiedene Regionen Deutschlands Auswirkungen zeigen (HALTER, RIECKEN). In den USA kommt der L.v. nur sehr selten vor; dort sind es meist eingewanderte Nordeuropäer, die an einem L.v. erkrankt sind (MICHELSON).

Der hohe Anteil der Landbevölkerung am L.v.-Krankengut, wie er von ALDINGER gefunden wurde, ebenso wie im Marburger Krankengut, ergibt sich aus dem hohen Anteil dieser Bevölkerungsgruppen an der Gesamtbevölkerung in den mehr ländlichen Einzugsgebieten Tübingens und Marburgs.

Der große Prozentsatz an erkrankten Industriearbeitern, kann allerdings nicht auf diese Weise erklärt werden. Man muß heute sagen, daß die sozial schlechter gestellte Bevölkerung nicht nur absolut, sondern auch relativ häufiger erkrankt und der Lupusbeginn bei ihr außerdem in ein früheres

Lebensalter verschoben ist (HARTUNG, JANSON, SCHÄFER, WORTMANN).

b) Altersdisposition

Über die Frage der Altersdisposition beim L.v. bestehen verschiedene Ansichten. Während früher eindeutig die Ansicht herrschte, daß der L.v. in einem Viertel bis einem Drittel aller Fälle bereits im ersten Lebensjahrzehnt entstand und mindestens in der Hälfte, eher noch drei Fünfteln der Fälle bis zum Ende des zweiten Lebensjahrzehnts (KALKOFF), wurden erstmals von PROPPE und WAGNER Zweifel an dieser Ansicht geäußert.

Die Autoren meinten, daß dieser hohe Anteil dadurch zustandekommt, daß diese Altersgruppe auch einen entsprechend hohen Anteil an der Gesamtbevölkerung haben. Sie setzten die Erkrankungen pro Lebensalter in Relation zu ihrem relativen Anteil an der Gesamtbevölkerung und konnten so für die Altersgruppen der unter 10Jährigen, der 10 - 60Jährigen und der über 60Jährigen keine signifikanten Unterschiede errechnen und stellten damit die These auf, daß es keine Altersdisposition des L.v. gebe. Auch JUNG konnte in seinem Krankengut keine Bevorzugung einer Altersgruppe feststellen.

VELTMANN, MITTMANN u. VOSS bezweifelten diese Zahlen und kamen bei der Auswertung ihres Krankengutes zu der Auffassung, daß auch unter Bezug auf die jeweilige Bevölkerungsgruppe ein signifikant häufigeres Auftreten des L.v. im jugendlichen Alter zu verzeichnen ist.

Inzwischen zeichnet sich aber ein neuer Trend ab, der dazu führt, daß vor allem Kinder unter 10 Jahren fast nicht mehr vom L.v. befallen werden. Der Erkrankungsbeginn ist in ein höheres Lebensalter verschoben (EHRING, LÜCKE, BIESS, ORFANOS).

Diese Verschiebung hat ihre Ursache darin, daß die tuberkulöse Erstinfektion ganz allgemein im höheren Alter durchgemacht wird und der erst danach mögliche L.v. auch später auftritt. In Zeiten und Ländern, in denen die Tuberkulose verbreitet und damit die Bevölkerung schon früh in einem hohen

Prozentsatz tuberkulin-positiv ist, ist der L.v. vermutlich auch schon beim Jugendlichen häufig.

In dem Maße, wie die tuberkulöse Erstinfektion beim Jugendlichen, sei es durch die BCG-Impfung, sei es durch den Rückgang der Infektionsmöglichkeiten überhaupt, seltener wird, muß zwangsläufig auch die Anzahl der Jugendlichen mit L.v. zurückgehen, wie es zur Zeit in der BRD der Fall ist (EHRING, LÜCKE). Hierbei sei nochmals auf den starken Rückgang der Halslymphknotentuberkulose - FütterungsTb - bei Kindern in Folge der Sanierung der Rinderbestände hingewiesen (EHRING).

c) Geschlechtsverteilung

Insgesamt sollen nach Lehrbuchmeinungen Frauen doppelt so häufig wie Männer an L.v. erkranken. Das würde eine erhöhte Krankheitsbereitschaft des weiblichen Geschlechts anzeigen, die von anderen extrapulmonalen Tuberkulosen nicht bekannt ist (KALKOFF).

Nach KALKOFF ist die erhöhte Bereitschaft der Frauen zur vegetativen Labilität der Grund dafür, daß bei ihnen leichter die Terrainverhältnisse für das Angehen eines L.v. geschaffen werden können.

Aber schon MARCHIONINI fand in einem Gebiet, in dem der L.v. nicht so häufig ist wie in Mitteleuropa, nämlich in Anatolien, daß dort Männer und Frauen gleich häufig betroffen waren.

In neuerer Zeit konnten EHRING und LÜCKE und auch ALDINGER zeigen, daß die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes auch bei uns im Schwinden begriffen ist.

Es bieten sich zwei Hypothesen zur Deutung dieses Phänomens an. Zum ersten ist es möglich, daß sich auch beim männlichen Geschlecht in den letzten Jahren mehr und mehr Zeichen der vegetativen Labilität bemerkbar machen, die dann genauso wie bei den Frauen zu Gefäßregulationsstörungen führen. Die andere Möglichkeit ist die, daß die Haut, und damit auch die Hautgefäße und ihre Regulationsmechanismen,

in unserer Zeit durch vermehrte Büroarbeit und in geschlossenen Räumen zu verrichtende Tätigkeiten nicht mehr den ständig wechselnden Witterungseinflüssen im Freien ausgesetzt ist, was dann zur Folge hat, daß die Gefäßregulationsmechanismen weniger stark belastet werden und es nun auch bei Frauen weniger zur Ausbildung der für den L.v. notwendigen Terrainfaktoren kommt.

d) Sterbealter; Behandlungsdauer

Ein weiteres Indiz für den Fortschritt bei der Bekämpfung des L.v. sind die Angaben über das Sterbealter von Lupuskranken. Hierbei ist ein kontinuierlicher Anstieg des Sterbealters seit 1934 zu verzeichnen (GRABOW). GRABOW stellte in einer Arbeit die Zahlen von verschiedenen Autoren zusammen, woran man sehr deutlich den Anstieg ablesen kann.

Autor	Veröffentlichung	Sterbealter
SCHOMBOOM	1936	48
BUSCH	1939	45
KALKOFF	1948	55
TEICHERT	1950	57
GRABOW	1968	60

Gleichzeitig konnte er feststellen, daß die Zahl der Heilungen ständig zunimmt. Mit der Anzahl der Heilungen steigt ebenso die Dauer der Behandlung, was damit zu erklären ist, daß durch Tuberkulostatika erster Wahl auch solche Patienten geheilt werden können, die schon sehr lange erkrankt sind und durch die alten Therapieverfahren nicht geheilt werden konnten.

Mit einer verbesserten Früherkennung, die heutzutage vorrangiges Ziel der Lupusbekämpfung sein muß (LINDEMAYR, LÖFFLER, PLASUM), wird sich die Behandlungsdauer wieder auf eine Länge zwischen 12 und 18 Monaten medikamentöser Therapie

reduzieren (FÖRSTRÖM, KALKOFF). Auch im Sinne eines kosmetisch befriedigenden Behandlungsergebnisses und einer frühzeitigen Ca-Propylaxe ist die Frühdiagnose des L.v. äußerst wichtig (LINDEMAYR, LÖFFLER, PLASUM, EHRLING, JUNG).

e) Beziehung zur Gesamttuberkulose

Über die Häufigkeit spezifischer Lungenveränderungen beim L.v. liegen divergierende Angaben der verschiedenen Untersucher vor. Man kann sagen, daß in unseren Breiten bei 60 - 80 % der L.v.-Kranken röntgenologisch nachweisbare spezifische Veränderungen in den Lungen vorhanden sind, wobei es sich in der Mehrzahl - vergleichbar mit den Verhältnissen bei Hautgesunden - um alte abgelaufene Prozesse wie Kalkherde und Schwartenbildungen handelt. Im Gegensatz zur hautgesunden Bevölkerung erweisen sich jedoch 20 - 25 % als manifeste Lungentuberkulosen, wobei 5 - 10 % als aktiv zu gelten haben (KALKOFF).

Während diese Morbiditätszahlen beim Vergleich der Lupuskranken mit den Tuberkulosekranken der Gesamtbevölkerung niedrig erscheinen, sind sie als hoch zu betrachten, wenn die entsprechenden Verhältnisse bei den Tuberkuloseinfizierten, d.h. praktisch bei der Gesamtbevölkerung abzüglich der Kinder, zum Vergleich herangezogen werden. Es weisen nämlich die Lupuskranken 10mal häufiger eine Lungentuberkulose auf als die tuberkuloseinfizierte Gesamtbevölkerung (KALKOFF).

Die Lungentuberkulosesterblichkeit Lupuskranker ist 6 - 7mal größer als die der Normalbevölkerung (KALKOFF). Der Anteil der Lungentuberkulose unter den Todesursachen Lupuskranker ist demgegenüber mit 25 % zu beziffern.

Obwohl Lupuskranke häufiger an Lungentuberkulose erkranken als die übrige Bevölkerung (LINDEMAYR, LÖFFLER), und diese einen hohen Anteil unter den Todesursachen einnimmt, erscheint die Prognose der Lungentuberkulose doch etwas günstiger. Dafür spricht das Zurücktreten aktiver zugunsten inaktiver Lungenprozesse bei Lupuskranken im Vergleich zu Hautgesunden (KALKOFF).

Das gleichzeitige Bestehen eines L.v. und einer anderen Form von Hauttuberkulose ist relativ selten. Häufig besteht dagegen eine Kombination mit einer sogenannten chirurgischen Tuberkulose. Etwa 50 % aller Lupuskranken machen eine Lymphknotentuberkulose, vorzugsweise der Hals- und Kieferwinkel-lymphknoten durch, die als "Vorreiter des L.v." (MONCORPS) bekannt ist. Seltener sind axilläre und inguinale Lymphknoten befallen.

Die Häufigkeit der Knochentuberkulose wird zwischen 4 und 13 % angegeben, wobei der Spondylitis tuberculosa einige Bedeutung zukommt (KALKOFF). Seltener sind Gelenk-, Sehnen-scheiden-, Schleimbeutel- und Urogenitaltuberkulosen, wobei diese oft als eine dem L.v. gleichzusetzende Metastase anzusehen ist, die entweder in der gleichen oder einer anderen Streuphase entstanden ist.

Recht häufig ist das Zusammentreffen von L.v. und Augentuberkulose, wobei die Aderhautherde, die auch bei anderen Erkrankungen zu finden sind, nicht immer streng spezifisch aufzufassen sind (KALKOFF).

7. L.v. als Berufserkrankung

In der Regel wird der L.v. nicht als Berufserkrankung anerkannt. Die Form der Hauttuberkulose, bei der eine Anerkennung als Berufserkrankung häufig und am wahrscheinlichsten ist, ist die durch exogene Infektion hervorgerufene Tuberculosis verucosa cutis (LAUMANN). Es gibt aber auch Fälle, in denen der L.v. als berufsbedingt gutachterlich anerkannt wurde (SCHOLZ). Dazu sind aber nach SCHOLZ die folgenden Kriterien notwendig:

1. Die Diagnose muß klinisch und histologisch gesichert sein;
2. es muß eine bakteriologische Untersuchung des Gewebes stattgefunden haben, wobei ein nachgewiesener Typus bovinus den Verdacht auf Vorliegen einer Berufserkrankung erhärtet;
3. es muß eine anamnestische Klärung der familiären Tuberkulosebelastung erfolgen;
4. eine tuberkulöse Infektionsgefährdung im Alltagsmilieu muß mit Hilfe der Tuberkuloseberatungsstelle ausgeschlossen sein;
5. aus der Anamnese muß ein hoher Grad einer arbeitsbedingten Infektionsgefährdung ersichtlich sein (möglichst Verletzung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Erkrankungsbeginn);
6. eine gleichzeitig bestehende aktive Tuberkulose muß durch Röntgenuntersuchung und andere Methoden ausgeschlossen werden.

Bei der Beurteilung des L.v. als Berufserkrankung ist auch immer zu bedenken, daß es sich nicht um eine Erstinfektion, sondern um eine Superinfektion handelt (GOTTRON, SCHOLZ).

III. Eigene Untersuchungen und Vergleich mit der Literatur

=====

1. Einzugsgebiet

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der Untersuchung der Lupuskartei der Marburger Universitätshautklinik (MUHK) besprochen werden. Weiterhin sollen diese Ergebnisse mit den Arbeiten von EHRING und ALDINGER verglichen werden.

In der Kartei der MUHK befinden sich Unterlagen von 177 Patienten, die an einem L.v. erkrankt sind oder waren. Davon stammen 141 Patienten aus dem Gebiet, das von der Lupusberatungsstelle der MUHK überwacht wird. Dieses setzt sich aus den ehemaligen Kreisen Marburg/Stadt (MRS), Marburg/Land (MRL), Biedenkopf (BID), Frankenberg (FKB), Fritzlar-Homberg (FZ) und Ziegenhain (ZIG) zusammen. Seit 1974 bestehen diese Kreise nicht mehr als eigene Verwaltungseinheiten, denn durch die Verwaltungs- und Gebietsreform in Hessen wurden sie entweder zusammengelegt oder mit anderen Kreisen außerhalb des Überwachungsgebietes fusioniert. Ein kleiner Teil der Patienten (n = 36) kommt aus anderen Gebieten in und außerhalb Hessens.

<u>Kreise</u>	<u>Frauen</u>	<u>Männer</u>	<u>Total</u>
MRS	7	7	14
MRL	22	20	42
BID	16	7	23
FKB	16	9	25
FZ	11	6	17
ZIG	14	6	20
andere	23	13	36
Summe	109	68	177

Tabelle 1

Die Tabelle 1 zeigt die Verteilung des Patientengutes auf die verschiedenen Kreise des Überwachungsgebietes.

2. Geschlechtsverteilung

Von den 177 Patienten sind 109 (61,6 %) weiblichen und 68 (38,4 %) männlichen Geschlechts. Das entspricht einer deutlichen Dominanz des weiblichen Geschlechts. EHRLING gibt an, daß sich das Verhältnis der weiblichen und männlichen L.v.-Kranken langsam aufeinander zu bewege. Bei ihm sind im Erfassungsjahrgang 1935 67 % der Patienten weiblich; 1950 sind es noch 61 % und in den Jahrgängen 1963-1965 nur noch 56 %. Auch ALDINGER fand im Krankengut der Universitätsklinik Tübingen bei 399 Patienten ein Verhältnis von 51,1 % weiblichen zu 48,9 % männlichen. Diese Zahlen deuten darauf hin, daß der früher betonte vorwiegende Befall des weiblichen Geschlechts nicht mehr deutlich ist.

Die Zahlen aus dem Krankengut der MUHK passen auf den ersten Blick nicht zu dieser angegebenen Tendenz. Schlüsselt man sie jedoch weiter auf, so ergibt sich ein anderes Bild.

Jahre	Frauen	Männer	Total
1949-53	40	23	63
1954-58	40	26	66
1959-63	14	12	26
1964-69	5	3	8
1969-73	10	4	14
Summe	109	68	177

Tabelle 2: Neuerfassungen in Abständen von 5 Jahren

Bei den 63 Neuerfassungen der Jahre 1949-53 sind noch 40 (60,5 %) Frauen und nur 23 (36,5 %) Männer verzeichnet. Schon im Zeitraum von 1954-59 sind bei 66 Neuerfassungen 40 (60,5 %) Frauen

und 26 (39,5 %) Männer. Deutlich wird die Veränderung aber erst im Zeitraum von 1959-63. Hier sind von 26 Neuerfassungen nur noch 14 (54 %) Frauen und 12 (46 %) Männer. Die Tabelle 2 zeigt gleichzeitig den starken Rückgang der Neuerkrankungen an L.v. an. So wurden in der Zeit von 1964-68 nur noch 8 und von 1969 - 73 14 Patienten neu in die Lupusberatungsstellen aufgenommen. Bei diesen Neuerfassungen überwiegen wieder die Frauen. Die Absolutzahlen mit 8 bzw. 14 Patienten sind allerdings so gering, daß sich daraus keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten machen läßt. Auch EHRING zeigt die starke Abnahme der Neuerkrankungen an L.v. Dem Lupusbeauftragten von Westfalen wurden im Jahr 1935 noch 261 Patienten neu gemeldet, 1950 waren es noch 149 und im Jahr 1965 nur noch 21 (1963 : 22; 1964: 16). In Marburg ging die Zahl der Neuerfassungen von 66 Patienten in den Jahren 1954-58 auf 14 Patienten zwischen 1969 und 1973 zurück. Auf die Gründe für den Rückgang wird weiter unten noch eingegangen werden.

3. Wohnung

Von den 177 Patienten wohnen 54 (30,5 %) in einer Stadt und 123 (69,5 %) kommen aus ländlichen Gebieten. Dabei ist wohl die Tatsache von Bedeutung, daß in dem oberhessischen Einzugsgebiet der MUHK Marburg an der Lahn mit 41.191 Einwohnern die größte Stadt ist. Diese Zahl ist die offizielle Angabe vom 30.6.1974. Danach erfolgt der Zusammenschluß mit mehreren umliegenden teilweise ländlichen Gemeinden, so daß sich die Einwohnerzahl um etwa 20.000 erhöhte.

Wohnung	Frauen	Männer	Total	%
Stadt	31	23	54	30,5
Land	78	45	123	69,5

Tabelle 3

4. Beruf

Beruf	Frauen	Männer	Total
Kind	2	7	9
Arbeiter	2	8	10
Angestellte	4	8	12
Hausfrau	49	0	49
Landwirtschaft	3	7	10
Handwerker	0	10	10
Med. Personal	2	0	2
Rentner	5	11	16
andere	0	4	4
keine Angabe	42	13	55
Summe	109	68	177

Tabelle 4

Die berufliche Situation ist in der Tabelle 4 ausgeschlüsselt. 3 Patienten aus der Gruppe der Handwerker waren Metzger. Bei zweien von ihnen wurde das Mykobakterium bovis nachgewiesen. 3 der Rentner waren früher in der Landwirtschaft beschäftigt gewesen. Die von ALDINGER angedeutete Möglichkeit der erhöhten Ansteckungsgefahr im ländlichen Milieu läßt sich aus unseren Zahlen nicht erhärten. Allerdings ist auch eine entgegengesetzte Aussage nicht möglich, da bei 55 Patienten in den Unterlagen keine Angaben über den Beruf vorhanden waren. Bei dem oben aufgezeigten Stadt-Land-Verhältnis ist es durchaus denkbar, ja sogar wahrscheinlich, daß aus der Gruppe der Hausfrauen und aus der Gruppe, bei der keine Angaben vorlagen, noch ein Teil Beziehungen zur Landwirtschaft hatte.

5. Alter

Das Alter der Patienten spielte für zwei weitere Aspekte eine Rolle. Erstens wurde die Angabe des Patienten zum Alter bei Beginn der Erkrankung berücksichtigt, und zweitens war das Alter des Patienten bei der Erfassung durch die Lupusberatungsstelle wichtig, da hierdurch der Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und der Aufnahme in die Beratungsstelle festgestellt werden konnte, eine Angabe, die zeigt, inwieweit eine Früherfassung möglich war.

Alter(Jahre)	Frauen	Männer	Total	%
0-10	7	15	22	14,4
11-20	13	9	22	14,4
21-30	5	12	17	11,2
31-40	12	13	25	16,5
41-50	23	7	30	19,8
51-60	17	4	21	13,9
61-70	9	2	11	7,2
71-80	3	1	4	2,6
keine Angabe	20	5	25	

Tabelle 5: Alter bei Beginn der Erkrankung

Aus den Zahlen der Tabelle 5 ergibt sich, daß die Erkrankungsrate in den ersten sechs Lebensjahrzehnten nicht sehr unterschiedlich ist. Danach sinkt sie deutlich ab. Im vierten und fünften Jahrzehnt ist ein kleiner Gipfel vorhanden, der aber nicht sehr ausgeprägt ist. Somit kann festgestellt werden, daß die früher beobachtete hohe Manifestation in den ersten beiden Lebensjahrzehnten (STÜHMER) heute nicht mehr vorhanden ist. EHRING gibt für den Erkrankungsjahrgang 1963-65 an, daß nur 16 % der Neuerkrankten in den beiden ersten Jahrzehnten befallen werden. In Abb. 4 ist der Erkrankungsbeginn anhand

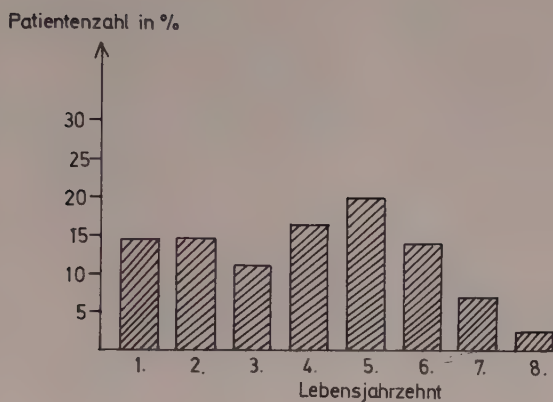


Abb. 4: Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung

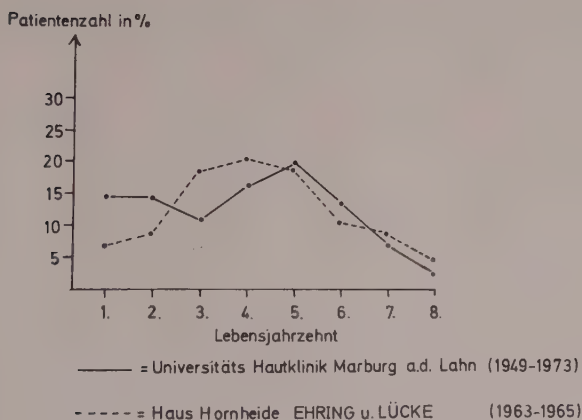


Abb. 5: Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung im Vergleich

des Marburger Krankengutes noch einmal graphisch dargestellt. Einen Vergleich mit den von EHRING u. LÜCKE für die Jahre 1963-65 angegebenen Zahlen bringt die Abb. 5. Daher ist der Schluß erlaubt, daß der L.v. nicht mehr eine Erkrankung des Kindes- und Jugendlichenalters ist, sondern heutzutage der Erkrankungsbeginn in ein erheblich höheres Lebensalter verlegt ist (EHRING, LÜCKE, BIESS, ORFANOS).

Der Grund dafür ist in der starken Abnahme der an L.v. Erkrankten zu suchen. Dabei spielt die heute mögliche kausale Behandlung mit Tuberkulostatika, die eine wirksame Bekämpfung der Tuberkulose generell erst möglich machte, eine entscheidende Rolle. Der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung mit Tuberkulose ist dadurch wesentlich geringer geworden. Damit nimmt auch die Chance des Kindes ab, sich frühzeitig mit dem Tuberkelbakterium zu infizieren, da seine Umwelt relativ frei von Erregern ist,

Der junge Mensch, der zumeist auch noch gegen Tuberkulose geimpft ist, setzt sich also später mit dem Tuberkelbakterium auseinander und bekommt daher auch erst später den tuberkulösen Primärkomplex, der als Voraussetzung für das Entstehen eines L.v. nötig ist. Für die Abnahme der Tuberkulose ist auch die überaus wirksame Bekämpfung der Rindertuberkulose durch Prämien bei der Abschachtung von tuberkulösem Vieh von außerordentlicher Bedeutung.

Alter(Jahre)	Frauen	Männer	Total	%
0-10	1	5	6	3,5
11-20	8	7	15	8,8
21-30	6	8	14	8,0
31-40	10	5	15	8,8
41-50	18	16	34	16,6
51-60	32	14	46	26,5
61-70	20	5	25	14,3
71-80	9	6	15	8,8
über 80	2	1	3	1,7
keine Angabe	3	1	4	

Tabelle 6: Alter bei Erfassung in der Lupuskartei

6. Zeitraum zwischen Beginn und Erfassung der Erkrankung

Die Tabelle 6 zeigt das Alter der Patienten bei der Erfassung durch die Lupusberatungsstelle. Es ergibt sich eine große Differenz zwischen den Zahlen über das Alter bei Erkrankung und Erfassung. Diese Differenz ist noch einmal gesondert in Tabelle 7 dargestellt.

Jahre	Frauen	Männer	Total	%
0-10	66	33	99	64,7
11-20	8	11	19	12,4
21-30	11	7	18	11,8
31-40	1	5	6	3,9
41-50	4	5	9	5,9
51-60	1	1	2	1,3
keine Angabe	18	6	24	

Tabelle 7: Zeitraum zwischen Beginn und Erfassung

Nur 64,7 % der Patienten wurden in den ersten zehn Jahren nach Beginn ihrer Erkrankung in die Lupusberatungsstelle aufgenommen. Die restlichen 35,3 % wurden erst nach längeren Zeiträumen erfaßt. In Einzelfällen betrug die zeitliche Differenz zwischen Erkrankung und Erfassung 50-60 Jahre. Diese Zahlen sind etwas mit Vorbehalt zu interpretieren, da bei einigen Patienten das Erfassungsdatum nicht gleichbedeutend mit dem Datum der Diagnosestellung oder dem Datum für den Therapiebeginn ist. Es handelt sich hierbei meist um Patienten, die vor 1949 erkrankt sind und die eine lange Leidensgeschichte aufzuweisen haben.

Wenn oben gesagt wurde, daß nur 64,7 % der Patienten in den ersten 10 Jahren nach Beginn der ~~Er~~krankung erfaßt wurden, so stellt dieser Prozentsatz für L.v.-Kranke schon einen hohen Anteil dar.

Wie EHRING zeigte, wurden 1955 nur 30 % der Patienten in den ersten zehn Jahren nach Erkrankungsbeginn der Tuberkuloseüberwachungsstelle gemeldet.

Dieser Anteil stieg in der Folgezeit stark an. Für 1950 gibt er 62 % und für 1963-65 59 % an. Das Anwachsen dieses Anteils ist auf eine verbesserte Erfassung durch die Lupusberatungsstellen zurückzuführen (JUNG), zum anderen suchen die Patienten heute eher einen Arzt auf, der sie dann einer gezielten Diagnostik und Therapie zuführt, und sie warten nicht mehr ab, bis es zu entstellenden Veränderungen kommt. Die Indolenz und die Achtlosigkeit dem eigenen Körperbild gegenüber, die früher vor allem bei der Landbevölkerung noch stärker ausgeprägt war, scheint doch etwas im Schwinden begriffen zu sein.

7. Anzahl der Lupusherde

Anzahl	Frauen	Männer	Total	%
1	72	47	119	70,9
2	9	8	17	10,1
3	9	2	11	6,5
4	5	2	7	4,2
5	1	1	2	1,2
mehr als 5	7	5	12	7,1
keine Angabe	6	3	9	

Tabelle 8: Anzahl der Lupusherde

Ein Überwiegend hoher Prozentsatz der Patienten (70,9 %) zeigte nur einen L.v.-Herd; von den restlichen 29,1 % hatten 10,1 % zwei, 6,5 % drei, 4,2 % vier und 1,2 % fünf Herde. 7,1 % der Patienten hatten mehr als fünf Herde. ALDINGER kommt in seiner Untersuchung zu fast identischen Ergebnissen. Auch hier ist bei 70,4 % der Patienten nur ein L.v.-Herd vorhanden. Der Lupus vulgaris tritt also in der Regel in der Einzahl auf.

8. Lokalisation

Die Lokalisation der L.v.-Herde hat sich in den letzten drei Jahrzehnten verlagert. WAGNER spricht noch vom L.v. als Erkrankung des Mittelgesichtes. Er sagt, daß fast 90 % der Herde im Mittelgesicht (Nase, Wange, Oberlippe) bzw. an der Ohrmuschel lokalisiert sind. Auch nach KALKOFF sollen in 4-5 aller Fälle das Gesicht, die Halsregion und die Ohrmuscheln befallen sein. EHRING zeigt aber das zunehmende Befallensein des übrigen Körpers zu Ungunsten der Kopf-Hals-Region in neuerer Zeit. 1935 waren bei ihm noch 80% der Herde am Kopf und Hals lokalisiert. 1950 waren es 76 % und in dem Zeitraum 1963-65 nur noch 70 %. Am Krankengut der Universitäts-hautklinik Tübingen demonstriert ALDINGER, daß dort nur noch 51,2 % der Herde an Kopf und Hals lokalisiert sind , gegen-über 48,8 % am übrigen Körper.

Lokalisation	Frauen	Männer	Total	%
Kopf/Hals	72	45	117	66,1
Rumpf	4	3	7	3,9
obere Extrem.	28	15	43	24,3
untere Extrem.	14	12	26	14,7

Tabelle 9: Lokalisation der L.v.-Herde

Bei der Betrachtung der Zahlen aus der MUHK fällt zunächst einmal auf, daß die Addition der Prozentangaben mehr als 100 % ergibt. Das kommt daher, daß bei Patienten mit mehr als einem L.v.-Herd sich diese an verschiedenen Körperregionen befinden können; so z.B. ein Herd im Gesicht und ein anderer Herd an der oberen Extremität. Somit ergab sich bei 66,1 % der Patienten die Lokalisation Kopf/Hals.

Bei 45,9 % der Patienten wurde als Sitz der Erkrankung eine Stelle am übrigen Körper angegeben. Dort waren die Herde so verteilt, daß in 3,9 % der Rumpf, in 24,3 % die obere Extremität und in 14,7 % die untere Extremität als befallene Körperregion

angegeben wurde. Damit konnte auch hier gezeigt werden, daß der L.v. zwar noch am häufigsten Kopf und Hals befällt, aber daß das Auftreten eines L.v. an einer anderen Körperstelle keineswegs eine Rarität darstellt.

Ein wichtiger Grund für die Abnahme der Lokalisation Kqf/Hals ist in der Ausrottung der Rindertuberkulose zu sehen. Damit sind die Fütterungstuberkulosen zu Raritäten geworden; und somit sind die Halslymphknotentuberkulosen, die in einem Drittel der Fälle als "Vorreiter des L.v." (MONCORPS) bestimmend für die Krankheit waren, auch anzahlmäßig sehr stark zurückgegangen (EHRING).

9. Histologische Sicherung

Histologisch wurde die Diagnose L.v. in 86 Fällen gestellt, das heißt, in 48,7 % wurde die klinische Diagnose durch die histologische Sicherung untermauert.

10. Therapieart

Die Therapie des L.v. ist außerordentlich vielseitig. Erst mit der Einführung der Tuberkulostatika in die Therapie ist es, wegen deren spezifischer Wirkung, zu einem Durchbruch in der Behandlung gekommen. Die bisherige symptomatische Therapie konnte durch eine kausale ersetzt werden.

Therapieart	Frauen	Männer	Total	%
INH	81	52	133	75,2
Vitamin D	67	42	109	61,6
Streptomycin	19	15	34	19,2
Röntgen	7	6	13	7,3
Operation	26	24	50	28,2
Quarzbestrahlung	35	27	62	35,0
CO ₂ -Schnee	9	2	11	6,2
Pyrogallus	4	9	13	7,3
andere	30	17	47	26,5

Tabelle 10

Die Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Formen der L.v.-Behandlung. Wieder ergibt die Summation der Prozentzahlen mehr als 100 Prozent, da viele Patienten, die über lange Zeit behandelt wurden, vor allem in der Zeit vor der Tuberkulostatika-Ära, hintereinander mit verschiedenen Methoden therapiert wurden. Andere wurden einer Kombinationstherapie zugeführt, so z.B. einer Kombination aus den Medikamenten INH, Vitamin D und Streptomycin, oder einer Kombination von konservativen und plastisch chirurgischen Methoden. Aus der Tabelle 10 läßt sich entnehmen, daß heutzutage die Chemotherapie mit INH ganz im Vordergrund steht. Sie wurde bei 133 Patienten (75,2 %) angewandt. An zweiter Stelle steht die Vitamin D-Therapie, die bei 109 Patienten (61,6 %) angewandt wurde. Dann folgen Bestrahlungen mit der KROHMAYER'schen Quarzlampe (35 %), die operative Therapie (28,2 %), Streptomycin (19,2 %), Röntgenbestrahlung (7,3 %), Pyrogallusverätzungen (7,3 %) und CO₂-Vereisung (6,2 %). Ander nicht weiter aufgeführte Therapiearten kamen 47mal (26,5 %) zur Anwendung. Die früher häufig gebrauchten Behandlungsarten wie Quarzlampenbestrahlung, Pyrogallusverätzung und CO₂-Vereisung treten nun zu Gunsten der Therapie mit Tuberkulostatika ganz in den Hintergrund. Sie werden nur noch gelegentlich als zusätzliche Lokalbehandlung angewandt. Ganz verlassen wurde auch die Röntgentherapie, da sich auf einem röntgenbestrahltem L.v. häufig als unerwünschter Spätfolgezustand ein Ca in lupu ausbildet (GOTTRON, SCHNEIDER, KALKOFF, SCHIMMANG, FÜRSTRÖM).

Die chirurgisch operative Therapie ist in dieser Zusammenstellung unter einem besonderen Gesichtspunkt zu betrachten. Sie steht nicht in einem direkten Konkurrenzverhältnis zu den übrigen Therapien, auch nicht zur Chemotherapie, sondern sie ist in den Fällen, wo eine operative Entfernung des Herdes mit kosmetisch günstiger plastisch-chirurgischer Deckung möglich ist, als eine Ergänzung zur Chemotherapie anzusehen. Durch sie wird die Zeitdauer der Behandlung verkürzt und der Patient weniger mit hochwirksamen Medikamenten belastet

(FRIEDERICH). Diese Therapieverkürzung wird auch von den Kostenträgern sehr begrüßt.

11. Unverträglichkeit gegenüber medikamentöser Therapie

Die Unverträglichkeit gegenüber der medikamentösen Therapie ist in Tabelle 11 dargestellt.

	Frauen	Männer	Total	%
keine	85	51	136	76,8
gegen INH	8	7	15	8,5
gegen Vit D	11	8	19	10,7
gegen INH + Vit D	5	1	6	3,4
Streptomycin	0	1	1	0,6

Tabelle 11: Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Bei 136 Patienten (76,8 %) traten keine Nebenwirkungen auf. Insgesamt 41 Patienten (23,2 %) zeigten bei den angewandten und oben schon aufgeführten Medikamenten Unverträglichkeitserscheinungen. Am häufigsten, nämlich bei 19 Patienten (10,7 %), traten Nebenwirkungen nach Vitamin D und bei 15 Patienten (8,5 %) nach INH-Behandlung auf.

Diese Medikamente werden in der modernen Lupustherapie am meisten appliziert. Die Kombination von INH und Vitamin D wurde von 6 Patienten und Streptomycin nur von einem Patienten nicht vertragen.

Die Art der Unverträglichkeit verteilt sich wie folgt: Nach Vitamin D traten auf: 14mal ein pathologischer Urinbefund, 3mal Müdigkeit, 2mal Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und je 2mal Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Granuloma vigilans, Hochdruck mit Schenkelblock und Angstgefühl mit Beklemmungserscheinungen. Von zwei Patienten lagen keine genauen Angaben über die Art der Unverträglichkeit vor. Die Nebenwirkungen bei INH äußerten sich folgendermaßen: Magenbeschwerden 8mal, Parästhesien 3mal, Müdigkeit 2mal und 1mal

Alopezie, Ohrensausen, Leukopenie, Schwindel und verstärkte Akne. Hier lagen bei 3 Patienten keine genauen Angaben über ihre Beschwerden vor. Schließlich gab ein Patient starken Schwindel nach Verabreichung von Streptomycin an.

Insgesamt kann man sagen, daß die Verträglichkeit der Therapie gut war. Bei Patienten, bei denen ein Medikament wegen bedrohlicher Nebenwirkungen abgesetzt werden mußte, konnte die Therapie mit einem Präparat aus einer anderen Gruppe fortgesetzt werden.

12. Therapiedauer

Eine Übersicht über die Dauer der medikamentösen Behandlung gibt die Tabelle 12. Über 80 % der Patienten wurden bis zu 18 Monaten therapiert. Bei nur 11 % der Patienten dauerte die Therapie länger als zwei Jahre. Traten bei Patienten während der Kontrolle durch die Beratungsstelle Rezidive auf, so wurden diese wieder neu behandelt. Hierbei wurde die Dauer für jede wieder aufgenommene und dann zu Ende geführte Behandlung extra gerechnet.

Dauer (Monate)	Frauen	Männer	Total	%
0-3	5	7	12	8,8
4-6	11	4	15	10,9
7-9	10	16	26	19,0
10-12	18	16	34	24,8
13-18	17	8	25	18,2
19-24	6	4	10	7,3
25-36	7	2	9	6,6
37-48	1	1	2	1,5
49-60	1	0	1	0,7
über 60	3	3	6	2,2
keine Angabe	35	19	34	

Tabelle 12

Wie jede andere Tuberkulosetherapie ist auch die medikamentöse Therapie des L.v. sehr langwierig. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, nämlich bei 61 %, dauerte die Behandlung mehr als sechs und weniger als achtzehn Monate. Nur bei 27 Patienten (19,7 %) konnte die Therapie nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden. Das waren vorwiegend solche Patienten, bei denen der L.v.-Herd primär durch ein operatives Vorgehen entfernt worden war, Den Patienten wurde durch die chirurgische Therapie eine lange Behandlungsdauer und zusätzlich eine höhere Medikamentenbelastung erspart. Einige wenige Patienten waren sehr therapieresistent und mußten zum Teil länger als fünf Jahre behandelt werden.

Abschließend kann man dazu sagen, daß bei alleiniger medikamentöser Therapie die Dauer der Medikamenteneinnahme auf jeden Fall mehr als 6 Monate betragen sollte (FÖRSTRÖM). 18 Monate Behandlungsdauer sind in der Regel ausreichend (MEYER-ROHN, FÖRSTRÖM). Nach BRAUN-FALCO sollte die Medikamenteneinnahme noch einmal so lange fortgesetzt werden, wie bis zum Erreichen der Erscheinungsfreiheit nötig war. Ist primär ein operatives Vorgehen möglich, so kann damit die Behandlungszeit verkürzt werden.

13. Art des Ausscheidens aus der Lupuskartei

Die L.v.-Patienten wurden bis zur Abheilung der Erkrankung von der MUHK oder an anderen Stellen behandelt. Die Kontrolle erfolgte auf den jährlich stattfindenden Lupusprechtagen, die von der MUHK in den verschiedenen Kreisen, zusammen mit Carcinomsprechtagen, abgehalten wurden. Dabei wandelten sich die ursprünglichen Lupusprechtage im Laufe der Jahre, durch die Abnahme der Zahl der L.v.-Patienten, immer mehr zu Carcinomsprechtagen.

Die Patienten werden von den jeweiligen Gesundheitsämtern einbestellt und dann von dem Leiter des Sprechtages, das waren in den letzten Jahren Herr Prof. Dr. H.C. FRIEDERICH und Herr Dr. U. SCHULZE, untersucht. Beim Auftreten von Rezidiven wird erneut eine Behandlung eingeleitet. Ist ein

Patient am Kontrolltermin erscheinungsfrei, so wird eine nochmalige Kontrolle im nächsten Jahr vereinbart. Patienten aus Marburg und dem Landkreis Marburg werden in regelmäßigen Abständen in die MUHK zur Kontrolle einbestellt. In der Regel werden die Patienten, bei denen die Erkrankung abgeheilt ist, noch fünf Jahre nach der Erscheinungsfreiheit kontrolliert, um Spätrezidive zu erfassen. Danach scheiden sie aus der Lupuskartei aus. Die Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Möglichkeit, aus der Kartei auszuscheiden.

Art des Ausscheidens	Frauen	Männer	Total	%
erscheinungsfrei, aus Kontrolle entlassen	58	40	98	55,5
an anderer Stelle weiter kontrolliert	12	7	19	10,7
gestorben an anderer Ursache	16	7	23	13,0
gestorben an L.v. oder Lupus Ca	1	0	1	0,6
werden noch kontrolliert	11	7	18	10,1
auf andere Art ausgeschieden	11	7	18	10,1

Tabelle 13

98 Patienten (55,5 %) konnten nach längerer Beobachtung als vollkommen abgeheilt aus der Kontrolle entlassen werden. Nur 18 Patienten standen im Herbst 1973 noch in weiterer Überwachung. Einige Patienten, nämlich 19, sind durch Verlegung des Wohnsitzes nicht mehr im Überwachungsgebiet der MUHK verblieben. Sie wurden den zuständigen Gesundheitsämtern gemeldet,

welche dann die weitere Kontrolle durch die entsprechenden Stellen veranlaßten.

Während der Kontrolle durch die MUHK verstarben 23 Patienten, das sind immerhin 13 %. Bei ihnen stand die Todesursache in keinem Zusammenhang mit der überwachten Krankheit.

Nur eine Patientin ist während der Überwachungszeit an den direkten Folgen eines L.v. gestorben. Bei dieser Patientin trat im Alter von 24 Jahren ein Lupusherd am rechten Arm auf. Sie wurde in der Folgezeit mit Höhensonnen- und Quarzlampenbestrahlungen behandelt. 1959, im Alter von 67 Jahren, kam sie erstmals in die MUHK. Dort wurde der Herd mit der elektrischen Schlinge entfernt und zusätzlich mit INH und Streptomycin behandelt. Die histologische Untersuchung des Präparates ergab einen L.v. mit Carcinoma spinocellulare. 1961 bekam die Patientin ein Carcinomrezidiv, welches mit einer Gesamtdosis von 7.500 R bestrahlt wurde. Kurz danach verstarb die Patientin an den Carcinomfolgen.

Sie ist eine von insgesamt nur drei Patienten, bei denen durch die Kontrolle der MUHK ein Carcinoma in lupo festgestellt wurde. Von den anderen beiden wird einer noch überwacht, nachdem bei ihm 1965 ein Carcinoma in lupo mit 6.000 R bestrahlt wurde. Der andere Carcinompatient ist 1955 zur weiteren Kontrolle an eine andere Stelle überwiesen worden.

18 Patienten schieden aus anderen Gründen aus der Überwachung aus. Hierbei kommen in erster Linie nicht gemeldete Wohnortswechsel in Betracht oder Patienten, die gestorben sind und deren Tod nicht dem Gesundheitsamt oder der MUHK angezeigt wurde.

Von den Patienten, die als geheilt aus der Kartei entlassen wurden, wurden 66, das entspricht 67 %, zwischen 4 und 7 Jahren kontrolliert. Bei den übrigen schwankt die Anzahl der Kontrolljahre zwischen einem Jahr und über zehn Jahre.

Die Tabelle 14 zeigt eine genaue Darstellung darüber:

Jahre	Frauen	Männer	Total	%
1	0	1	1	1,0
2	1	0	1	1,0
3	4	2	6	6,1
4	4	4	8	8,2
5	20	14	34	34,7
6	5	6	11	11,2
7	10	3	13	13,3
8	4	5	9	9,2
9	3	1	4	4,1
10	5	2	7	7,1
über 10	2	2	4	4,1

Tabelle 14: Anzahl der Kontrolljahre bei Patienten, die erscheinungsfrei aus der Kontrolle entlassen wurden

Durch die regelmäßigen jährlichen Kontrollen wurden Rezidive frühzeitig erkannt und behandelt. So konnte in den allermeisten Fällen verhindert werden, daß sich der L.v. so weit ausbreitete, bis es zu den bekannten entstellenden Veränderungen kam, denen der L.v. seinen Namen verdankt.

IV. Zusammenfassung

=====

Die Arbeit gliedert sich in zwei große Abschnitte. Der erste Teil bringt eine allgemeine Einführung in das Krankheitsbild des L.v.

Ausführlich wurde die Klinik des L.v. abgehandelt.

Besondere Berücksichtigung fand die Entwicklung der Therapieverfahren des L.v. Vor allem wurde die Kombination der operativen Therapie und der INH-Behandlung unter neuen Gesichtspunkten dargestellt.

Verlauf und Prognose des L.v. wurden skizziert.

Des weiteren wurden die erwünschten und unerwünschten Folgezustände nach L.v. aufgezeigt, insbesondere die maligne Entartung unter dem Gesichtspunkt des unerwünschten Behandlungsfolgezustandes diskutiert.

Die verschiedenen epidemiologischen Gesichtspunkte des L.v. wurden in einem eigenen Abschnitt beleuchtet.

Die Möglichkeit eines L.v. als Berufserkrankung wurde aufgezeigt.

Im zweiten Teil wurde die Lupuskartei der Marburger Universitäts-Hautklinik aus den Jahren 1949 bis 1973 ausgewertet (177 L.v.-Fälle).

Die erhobenen Befunde wurden mit Angaben des Schrifttums verglichen.

Folgende Feststellungen können getroffen werden:

1. Die Neuerkrankungen an L.v. haben sehr stark abgenommen.
2. Die früher gefundene hohe Beteiligung der Frauen an L.v.-Kranken ist auch in Marburg deutlich zurückgegangen.
3. Der Erkrankungsbeginn ist in ein höheres Lebensalter verschoben.
4. Die Zeit, die bis zur Erfassung Lupuskranker durch die Lupusberatungsstelle vergeht, ist kürzer geworden.
5. Obwohl noch die meisten Lupusherde an Kopf und Hals lokalisiert sind, hat eine derartige Verteilung der Krankheitsherde heute geringere klinische Bedeutung. Der L.v. ist heute nicht mehr eine Erkrankung des mittleren Gesichtes.

6. Eindeutige Präferenz in der Lupustherapie genießt das INH. Die Behandlungsdauer sollte, je nach Fall, zwischen 12 und 18 Monaten betragen. Kombinationstherapien bringen keine Vorteil.
7. Die operative Therapie ist ein gutes Verfahren in Zusammenhang mit der INH-Behandlung bei Lupusherden, die für ein plastisch-chirurgisches Vorgehen günstig erscheinen.

V. Literaturverzeichnis

=====

- | | |
|---|--|
| ADELBERG, E.A. | s. JAWETZ, E. 1973 |
| ALDINGER, G.H. | Katamnestische Betrachtungen der Lupuskranken an der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1948-1968 unter besonderer Berücksichtigung der Rezidivhäufigkeit nach der Therapie
Inaug-Diss, Tübingen (1971) |
| ALI, S. | s. JORDAN, P. 1951 |
| AROLD, C. | Schleimhautlupus und Lungentuberkulose
Strahlentherapie <u>63</u> , 46-51, (1938) |
| BACHURZEWSKI, J.
KIK, A. | Irradiation of neoplasms in Lupus vulgaris with soft x-rays
Przegl Dermatol <u>58</u> , 421-7, (1971) |
| BARTMANN, K. | Chemotherapie der Tuberkulose
Dtsch Med J <u>19</u> , 845-50, (1968) |
| BENJAMIN, F.S.
GORDON, W. | Sarcoma, occurring in a Lupus vulgaris scar
Dermatologica <u>138</u> , 284-7, (1969) |
| BIESS, B. | in: ILLIG, L.
Hautarzt <u>25</u> , 90-1, (1974) |
| BRAUN-FALCO, O. | s. KEINING, E. 1969 |
| BUDBECKE, E. | Grundriß der Biochemie
Verlag Walter de Gruyter
S. 380ff, 3. Auflage (1973) |
| DAMON, B. | s. STEWART, W.M. 1968 |
| DEGOS, R., DELORT, J.
NOURY, J.-Y., LEVASSOR, M. | Lupus tuberculeux sur BCG
Bull Soc fr Dermatol Syphiligr <u>77</u> , 759-60, (1970) |
| DELORT, J. | s. DEGOS, R. 1970 |
| DEMME, R. | Zur diagnostischen Bedeutung der Tuberkelbazillen für das Kindesalter
Berl Klin Wochenschr <u>20</u> , 217, (1883) |

- DENK, B. s. DENK, R. 1969
- DENK, R., FASSL, H.
DENK, B. Nachuntersuchung vormalig mit Vit D massiv behandelter Hauttuberkulöser
Aerztl Forsch 23, 207-11, (1969)
- DREPPER, H. Die freie Vollhautplastik nach röntgenbestrahlten Gesichtstumoren
Hautarzt 19, 132-5, (1968)
- EHRING, F. Die Hauttuberkulose in Westfalen und ihre Bekämpfung in den vergangenen 25 Jahren
Strahlentherapie 92, 168-74, (1953)
- EHRING, F.
HEITE, H.-J. 30 Jahre Hauttuberkulosefürsorge in Westfalen
Tuberkulosearzt 14, 487-513, (1960)
- EHRING, F. Die Tuberkulose der Haut: Aktivität, Behandlungsbedürftigkeit, Arbeitsfähigkeit
Prax Pneumol 21, 342-4, (1967)
- EHRING, F. Haut- und Lymphknotentuberkulose
Dtsch Med J 19, 850-3, (1968)
- EHRING, F. 40 Jahre Bekämpfung der Haut- und Lymphknotentuberkulose in Westfalen-Lippe
Oeff Gesundheitswes 30, 473-82, (1968)
- EHRING, F. Artefizielle Superinfektion mit Tuberkelbakterien unter INH-Behandlung
Prax Pneumol 23, 256-60, (1969)
- EHRING, F.
LÜCKE, H. Wandlungen im Erscheinungsbild der Tuberculosis cutis luposa
Hautarzt 20, 215-8, (1969)
- FASSL, H. s. DENK, R. 1969
- FRIEDERICH, H.C.
LEHMANN, E. Einzeitige Radikaloperation von Haut-Ca des Schädels mit anschließender plastischer Deckung durch Verschiebelappen/Z Haut - Geschlechtskr 30, 1-14, (1961)

- FRIEDERICH, H.C. Aktuelle Fragen der Behandlung des Lupus vulgaris
Z Haut - Geschlechtskr 37,
163-88, (1964)
- FÖRSTRÖM, L. Isoniazid treatment of Lupus vulgaris
Ann Clin Res 1, 36-9, (1969)
- FÖRSTRÖM, L. Carcinomatous changes in Lupus vulgaris
Ann Clin Res 1, 213-9, (1969)
- FÖRSTRÖM, L. Correlations between INH inactivation and therapeutic results in skin tuberculosis (Lupus vulgaris)
Ann Clin Res 4, 165-8, (1972)
- MATTILA, M.J.
TIITINEN, H.
- FUNK, C.-F. Bemerkungen zur Organisation der Lupusbekämpfung
Strahlentherapie 48, 650-4, (1933)
- GEHRELS, P.E. Über die Resistenz der terminalen Hautstrombahn bei Hauttuberkulösen während der Conteben- und Vigantol-forte Behandlung
Arch Dermatol Syph 193, 68-80, (1951)
- HEITE, H.-J.
KALKOFF, K.W.
- GEHRELS, P.E. Hauttuberkulose
KALKOFF, K.W. in: Handbuch der Tuberkulose
Hrsg.: HEIN, KLEINSCHMITT, UHLINGER, Thieme Verlag
S. 595-726, (1964)
- GERKE, J. Epithetisch-prothetische Versorgung von Gesichts-Kieferdefekten
Aesth Medizin 17, 157-64, (1968)
- GERTLER, W. Die gegenwärtige Bedeutung der Hauttuberkulose
Dermatol Monatsschr 156, 698-701, (1970)
- GORDON, W. s. BENJAMIN, F.S. 1969
- GOTTRON, H.A. Lupus vulgaris
in: Die Tuberkulose
Hrsg.: DEIST, KR
F. Enke Verlag S. 638ff (1950)
- GRABOW, G. Tod und Heilung der Lupuskranken
Z Haut - Geschlechtskr 44,
939-54, (1969)

- GRÜTZ, O. Bisherige Erfahrungen mit Neoteben (Isonicotinsäurehydrazid) bei Hauttuberkulose Dermatol Wochenschr 127, 169-74, (1953)
- GRUTZKA, M. Die Behandlung des Lupus vulgaris mit Isonicotinsäurehydrazid Inaug - Diss, Marburg 1959
- HALTER, K.
RIECKEN, G. Der Lupus vulgaris im schlesischen Raum Arch Dermatol Syph 183, 508-22, (1943)
- HARTUNG, J., JANSON
SCHÄFER, WORTMANN Soziale Schichtung und Lupusbeginn Dermatol Wochenschr 131, 461-65, (1955)
- HEITE, H.-J. s. GEHRELS, P.E., 1951
- HEITE, H.-J. s. EHRLING, F., 1960
- HEKELE, K.
SEYSS, R. Die malignen Tumoren in lupus vulgaris Hautarzt 2, 349-56, (1951)
- HENTSCHEL, U. Erfahrungen aus einer Beratungsstelle für hauttuberkulose Kranke Dermatol Monatsschr 156, 702-704, (1970)
- HOEDE, N.
THEISEN, H. Tumorförmiger Lupus vulgaris papillomatosus Med Welt 22, 324-326, (1971)
- ILLIG, L. Die erste Tuberkuloseheilung durch Conteben - 25 Jahre danach, wiss. Symposium in Haus Honnheide bei Münster Hautarzt 25, 90-91, (1974)
- JANSON s. HARTUNG, J., 1951
- JAWETZ, E., MELNICK, J.L.
ADELBERG, E.A. Medizinische Mikrobiologie 3. Auflage, Springer Verlag, S. 173, (1973)
- JORDAN, P.
ALI, S. Über Schlachterlupus Hautarzt 2, 468, (1951)
- JUNG, H.D. 12 Jahre Bekämpfung der Hauttuberkulose im Landbezirk Neubrandenburg - eine sozialhygienische Aufgabenstellung Beitr Klin Tuberk 138, 206-26, (1968)

- JUNG, H.D. Gibt es hierzulande eine INH-Resistenz der Hauttuberkulose? Dermatol Monatsschr 159, 723-25, (1970)
- JUNG, H.D. Zur fraglichen Induzierung von Bronchial- und Hautcarcinomen durch INH (Isoniazid) am Beispiel der Tuberculosis luposa Z Erkr Atmungsorgane 135, 31-38, (1971)
- KALKOFF, K.W. s. MONCORPS, C., 1947
- KALKOFF, K.W. s. GEHRELS, P.E., 1951
- KALKOFF, K.W.
MACHER, E. Über kombiniertes Vorkommen und die Differentialdiagnose von Lupus-Carcinom und -Sarkom Strahlentherapie 92, 181-196, (1953)
- KALKOFF, K.W. Die Chemo- und Vitamin D-Therapie der Hauttuberkulose Ergebnisse der gesamten Tuberkulose-Forschung Bd. XIII S. 333-370, (1956)
- KALKOFF, K.W. s. GEHRELS, P.E., 1964
- KEINING, E.
BRAUN-FALCO, O. Dermatologie und Venerologie 2. Auflage, Lehmanns-Verlag, S. 171-8, (1969)
- KIK, A. s. BACHURZEWSKI, J. 1971
- KIMMIG, J.
MEYER-ROHN, J. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Chemotherapie der Hauttuberkulose Hautarzt 4, 24-32, (1953)
- KORTÜM, M. Übersicht über die Behandlung der Hauttuberkulose, ausgenommen die Vit-D₂-Behandlung in den Jahren von 1938 bis 1951 Inaug - Diss, Marburg 1952
- KUDJEKO, T. s. MICHALOWSKI, R., 1965
- KULAKOWSKI, A. s. PHAN, C.M., 1968
- KUSCHINSKY, G.
LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Thieme Verlag S. 225f u. 263, 6. Auflage, (1974)

- LÜLLMANN, H. s. KUSCHINSKY, G., 1974
- LAUMANN, I. Über exogen bedingte Tuberkulose von Haut und Schleimhaut
Inaug - Diss, Marburg 1959
- LECROQ, C. s. STEWART, W.M., 1968
- LEHMANN, E. s. FRIEDERICH, H.C., 1961
- LEVASSOR, M. s. DEGOS, R., 1970
- LIMBERGER, S. Operative Behandlung des Lupus vulgaris in neuerer Sicht
Med Kosmetik 8, 232-40, (1959)
- LINDEMAYR, W. Einige Probleme in der Behandlung des Lupus vulgaris
LOEFFLER, O. Z. Haut - Geschlechtskr 46,
PLASUM, R. 281-9, (1971 a)
- LINDEMAYR, W. Beziehungen zwischen Haut- und
LOEFFLER, O. Visceraltuberkulose
Z.Haut - Geschlechtskr 46,
681-8, (1971 b)
- LOEFFLER, O. s. LINDEMAYR, W., 1971 a
- LOEFFLER, O. s. LINDEMAYR, W., 1971 b
- LOMHOLT, S. Finsens Lichtbehandlung bei
Lupus vulgaris
Strahlentherapie 48, 655-8,
(1933)
- LOMHOLT, S. The Treatment of Lupus vulgaris
Zbl Haut - Geschlechtskr 49,
607, (1935)
- LOMHOLT, S. Lupusbehandlung
Zbl Haut - Geschlechtskr 52,
482, (1936)
- LOMHOLT, S. Erfolge der Finsenbehandlung
bei Lupus vulgaris in Dänemark
Strahlentherapie 60, 299-303,
(1937)
- LÜCKE, H. s. EHRLING, F., Hautarzt 20 (1969)
- MACHER, E. s. KALKOFF, K.W., 1953
- MADDOCK, R.K. Patient Cooperation in Taking
Medicines
J A M A 199, 169-72, (1967)

- MARCHIONINI, A. Zur Klimatophysiologie und
-pathologie der Haut
Arch Dermatol Syph 185,
363-423, (1944)
- MARCHIONINI, A. Klinische, experimentelle und
SPIER, W. histologische Untersuchungen
RÜCKL, H. zur Behandlung der Hauttuber-
kulose mit Isonicotinsäurehy-
drazid
Hautarzt 4, 497-509, (1953)
- MATTILA, M.J. s. FÖRSTRÖM, L., 1972
- MELNICK, J.L. s. JAWETZ, E., 1973
- MEYER-ROHN, J. s. KIMMIG, J., 1953
- MEYER-ROHN, J. Experimentelle und klinische
SCHULZ, K.H. Erfahrungen bei der Isonicotin-
säurehydrazid-Therapie der Haut-
tuberkulose
Arch Dermatol Syph 197, 160-78,
(1954)
- MEYER-ROHN, J. Ursachen des angeblichen Isonia-
zid-Versagens bei der Therapie
der Hauttuberkulose
Hautarzt 19, 124-6, (1968)
- MEYER-ROHN, J. Experimentelle und klinische
Erfahrungen mit Isonicotin-
oxylhydrazon-d-Glucuronsäure-
lacton (Gluronacid)
Hautarzt 22, 105-10, (1971)
- MEYER-ROHN, J. Fortschritte in der Therapie
der Haut- und Geschlechtskrank-
heiten seit 1945
Med Welt 23, 1188-91, (1972)
- MICHALOWSKI, R. Karzinomentstehung in mit Vit-
KUDJEKO, T. D und Isonicotinsäurehydrazid
behandeltem Lupus vulgaris
Dermatol Wochenschr 151,
25-9, (1965)
- MICHELSON, H.E. Lupus Erythematodes and
Lupus Vulgaris
Arch Dermatol 102, 568-71, (1970)
- MITTMANN, O. s. VELTMANN, G., 1968

- MONCORPS, C.
KALKOFF, K.W. Vorläufige Ergebnisse einer Chemotherapie der Hauttuberkulose
Med Klin 42, 812-4, (1947)
- MONCORPS, C. Grundsätzliches zur Drüsentuberkulose und ihrer Bedeutung für die Lupusprophylaxe
Dermatol Wochenschr 199, 552-3, (1947)
- NOURY, J. s. DEGOS, R., 1970
- NYFORS, A. Lupus vulgaris, Isoniacid and Cancer
Scand J Respir Dis 49, 264-9, (1968)
- ORFANOS, C.
ZINGSHEIM, M. Die Tuberkulose der Haut in heutiger Sicht
Dtsch Med Wochenschr 95, 871-7, (1970)
- ORFUSS, A.J. Lupus vulgaris and superimposed Basalcellephithelioma
Arch Dermatol 103, 555, (1971)
- PAUTRIER, L.-M. Tuberculose cutanée
in: Nouvelle pratique dermatologique
Masson, Paris, S. 363, (1936)
- PHAN, C.M.
KULAKOWSKI, A. Skin Carcinoma in the Course of Tuberculosis Luposa
Przegl Dermatol 55, 765-7, (1968)
- PLASUM, R. s. LINDEMAYR, W., 1971 a
- POMPE, K. Der Einfluß von Isonicotinsäurehydrazid auf die Lupus-Ca-Entstehung
Dermatol Wochenschr 133, 105-8, (1956)
- PROPPE, A.
WAGNER, G. Die Altersdisposition beim Lupus vulgaris
Z Haut - Geschlechtskr 14, 376-81, (1953)
- RÖCKL, H. s. MARCHIONINI, A., 1953
- RÜSSELE, R. Mikroskopische Untersuchungen zur Frage der Heilung der Hauttuberkulose durch Vit-D₂ (Vigantol-forte)
Dermatol Wochenschr 120, 665-74, (1949)

- RIECKEN, G. s. HALTER, K., 1943
- SANDRITTER, W. Histopathologie
Schattauerverlag
S. 196, 2. Auflage, (1967)
- SCHÄFER s. HARTUNG, J., 1955
- SCHIMMANG, M. Katamnestische Betrachtung der
Lupuskranken unter Besonderer
Berücksichtigung der Carcinom-
vorkommen an der Universitäts-
Hautklinik Tübingen von 1950-1963
Inaug - Diss, Tübingen 1964
- SCHMESSER, F.S. Die Lupusbekämpfung und die Be-
handlungsmethoden des Lupus un-
ter besonderer Berücksichtigung
der in der Marburger Hautklinik
angewandten Verfahren
Inaug - Diss, Marburg 1941
- SCHNEIDER, W. Sarkome und Carcinome in ihrer
Wechselbeziehung auf röntgenbe-
strahltem Lupus vulgaris
Strahlentherapie 80, 335-66, (1949)
- SCHOLZ, A. Lupus vulgaris als arbeitsbe-
dingte Hauttuberkulose
Dermatol Monatsschr 156, 23-6,
(1970)
- SCHULZE, W. 25 Jahre Lupusheilstätte in
Gießen 1913-1938
Strahlentherapie 63, 3-10, (1938)
- SCHULZ, K.-H. s. MEYER-ROHN, J., 1957
- SELTHER, M. Über die Bekämpfung der Haut-
tuberkulose im Bereich der Der-
matologischen Universitätsklinik
Marburg an der Lahn
Inaug - Diss, Marburg 1966
- SEYSS, R. s. HEKELE, K., 1951
- SIGHART, H. Ein ungewöhnlicher Fall von
Lupus vulgaris bei offener
Lungentuberkulose
Z Haut - Geschlechtskr 48,
275-9, (1973)
- SLANY, E. s. SIGHART, H., 1973
- SLANY, E. s. MARCHIONINI, A., 1953
- SPIER, W.

- STEWART, W.M.
LECROQ, C., DAMON, B. Lupus sur BCG
Bull Soc fr Dermatol Syphligr 75,
846-8, (1968)
- STÜHMER, A. Die Organisation der Lupusbe-
kämpfung
Strahlentherapie 48, 634-43,
(1933)
- STÜHMER, A. Lupusbekämpfung durch planmäßige
Behandlung und Überwachung
Arch Dermatol Syph 168, 258-73,
(1933)
- STÜHMER, A. Ziel und Weg der planmäßigen
Lupusbekämpfung in Deutschland
Strahlentherapie 61, 425-49,
(1938)
- THEISEN, H. s. HOEDE, N., 1971
- THIBEAUT, M.D. Traitement du lupus tuberculeux.
Vitamino-, chimiothérapie.
Exérèse. Leur association
Bull Soc fr Dermatol Syphiligr 77,
742-4, (1970)
- TIITINEN, H. s. FÖRSTRÖM, L., 1972
- VELTMANN, G.
MITTMANN, O., VOSS, G. Über die Altersbeziehung der
Hauttuberkulose
Z Haut - Geschlechtskr 43,
445-54, (1968)
- VOSS, G. s. VELTMANN, G., 1968
- WAGNER, G. s. PROPPE, A., 1953
- WAGNER, G. Hauttuberkulose
in: RIECKE, E. Lehrbuch für
Haut und Geschlechtskrankhei-
ten, S. 351ff, 9. Auflage (1962)
- WESCHENFELDER, H.J. Die Vit-D-Behandlung der Haut-
tuberkulose
Inaug - Diss, Marburg 1953
- WORTMANN s. HARTUNG, J., 1955
- ZINGSHEIM, M. s. ORFANOS, C., 1970

LEBENS LAUF

=====

Am 21.5.1949 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Rolf Krüger und seiner Ehefrau Anneliese, geb. von Basse, in Bad Wildungen geboren.

Von 1955-1960 besuchte ich die Grundschule und wechselte danach in das Gustav-Stresemann-Gymnasium in Bad Wildungen über, wo ich im Juni 1968 das Abitur bestand.

Im WS 1968/69 begann ich in Marburg mit dem Studium der Naturwissenschaften. Im SS 1969 wechselte ich zum Medizinstudium über.

Nach dem SS 1969 bestand ich das Vorphysikum und nach dem WS 1970/71 das Physikum.

Nach dem WS 1973/74 legte ich in Marburg das Staatsexamen ab.

In der Zeit von Oktober 1974 bis Januar 1976 absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit an der Dermatologischen, Medizinischen und Chirurgischen Klinik der Philipps-Universität zu Marburg.

Im Juni 1972 heiratete ich die Psychologiestudentin Barbara Knotek aus Bad Wildungen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Berendes, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dölle, Exner, Friederich, Ganz, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Keil, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Korb, Linneweh, Martini, Nesswetha, Neurath, Nöth, Petry, Pots, Reim, Riecken, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Scriba, Seidel, Siegert, Solcher, Straub, Strohmeyer, Stutte, Thoenes, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Willenbockel

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Katamnestische Untersuchung anhand der Kartei des Lupusbeauftragten an der Dermatologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg/L. von 1949 - 1973 unter besonderer Berücksichtigung der modernen Therapieverfahren und ihrer Auswirkung auf die Lupusmorbidity

in der Dermatologischen Klinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H.C. Friederich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

16. 12. 1975

Alexander Krüger

Herrn Prof. Dr. med. H. C. Friederich danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Frau Bamberger, die mir beim Einarbeiten in die Kartei des Lupusbeauftragten sehr behilflich war.

